

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7250737号

(P7250737)

(45)発行日 令和5年4月3日(2023.4.3)

(24)登録日 令和5年3月24日(2023.3.24)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/527(2006.01)

A 6 1 K 31/527

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

A 6 1 K 47/64

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

請求項の数 32 (全201頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-123189(P2020-123189)

(22)出願日 令和2年7月17日(2020.7.17)

(62)分割の表示 特願2019-77828(P2019-77828)の  
分割

原出願日 平成26年3月14日(2014.3.14)

(65)公開番号 特開2020-183422(P2020-183422  
A)

(43)公開日 令和2年11月12日(2020.11.12)

審査請求日 令和2年7月27日(2020.7.27)

(31)優先権主張番号 61/911,354

(32)優先日 平成25年12月3日(2013.12.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 61/798,772

(32)優先日 平成25年3月15日(2013.3.15)

最終頁に続く

(73)特許権者 513102268

ジー 1、セラピューティクス、インコー  
ポレイテッドG I T H E R A P E U T I C S , I N  
C .アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リ  
サーチ、トライアングル、パーク、7 0  
0、パーク、オフィシズ、ドライブ、ス  
イート 2 0 0

(74)代理人 100091487

弁理士 中村 行孝

(74)代理人 100120617

弁理士 浅野 真理

(74)代理人 100126099

弁理士 反町 洋

最終頁に続く

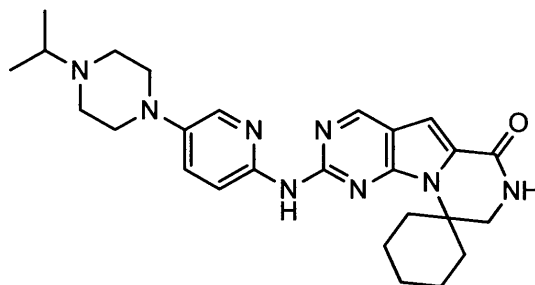
(54)【発明の名称】 R B ポジティブ異常細胞増殖に対する H S P C 温存治療

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヒトにおける網膜芽細胞腫タンパク質 ( R b ) ポジティブ癌を、造血幹細胞及び前駆細胞 ( H S P C ) における有害作用を最小にしつつ、治療するための医薬組成物であって、有効量の、下記構造を有する選択的サイクリン依存的キナーゼ ( C D K ) 4 / 6 阻害物質又はその薬理学的に許容される塩：

## 【化 1】



10

を含んでなる、前記医薬組成物。

## 【請求項 2】

前記 C D K 4 / 6 阻害物質が他の化学療法剤と組み合わせて投与される、請求項 1 に記

20

載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記化学療法剤が m T O R 阻害剤である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記 m T O R 阻害剤が、ラパマイシン、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムス及びデフォロリムスからなる群から選択される、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記化学療法剤が P I 3 K 阻害剤である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記 P I 3 K 阻害剤が、イデラリシブ、ピクチリシブ、ブパルリシブ、I P I - 1 4 5、B A Y 8 0 - 6 9 4 6、B E Z 2 3 5、T G R 1 2 0 2 ( R P 5 2 6 4 )、M L N 1 1 1 7 ( I N K 1 1 1 7 )、S A R 2 4 5 4 0 8 ( X L 1 4 7 )、S A R 2 4 5 4 0 9 ( X L 7 6 5 )、パロミド 5 2 9、Z S T K 4 7 4、P W T 3 3 5 9 7、R P 6 5 3 0、C U D C - 9 0 7 及び A E Z S - 1 3 6 からなる群から選択される、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記化学療法剤がデュアル m T O R - P I 3 K 阻害剤である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記化学療法剤が M E K 阻害剤である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記 M E K 阻害剤が、トラメチニブ、セルメチニブ、M E K 1 6 2 及び G D C - 0 9 7 3 ( X L 5 1 8 ) からなる群から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記化学療法剤が R A S 阻害剤である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記化学療法剤が A L K 阻害剤である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記 A L K 阻害剤が、クリゾチニブ、A P 2 6 1 1 3 及び L D K 3 7 8 からなる群から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記化学療法剤が H S P 阻害剤である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記 H S P 阻害剤が、ゲルダナマイシン及び 1 7 - N - アリルアミノ - 1 7 - デメトキシゲルダナマイシン ( 1 7 A A G ) からなる群から選択される、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記化学療法剤が P D - 1 阻害剤である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記 P D - 1 阻害剤が、ニボルマブ、C T - 0 1 1 及び M K - 3 4 7 5 からなる群から選択される、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記化学療法剤が A K T 阻害剤である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記 A K T 阻害剤が、M K - 2 2 0 6、ペリホシン、G D C - 0 0 6 8 及び A Z D 5 3 6 3 からなる群から選択される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記化学療法剤が F L T - 3 阻害剤である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

10

20

30

40

50

前記 F L T - 3 阻害剤が、ドピチニブ、クイザルチニブ ( A C 2 2 0 )、アムバチニブ ( M P - 4 7 0 ) 及びタンデュチニブからなる群から選択される、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記化学療法剤が、ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブ及びペバシズマブからなる群から選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記化学療法剤が、イマチニブメシル酸塩、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、トラスツズマブ、ペルツズマブ、ラパチニブ、パニツムマブ、パンデタニブ、ベムラフェニブ、ポリノスタット、ロミデプシン、ベキサロテン、アリトレチノイン、トレチノイン、カーフィルゾミブ、プララトレキサート、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ及びカボザンチニブからなる群から選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 3】

前記化学療法剤が、パタラニブ、ボロシキシマブ、エタラシズマブ、シレンギチド、アタシセプト、リツキシマブ、アレムツズマブ、アルデスロイキン、アトリズマブ、トシリズマブ、ルカツムマブ、マリゾミブ、タネスピマイシン、サキナビルメシル酸塩、リトナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩、ベリノスタット、パノビノスタット、マパツムマブ、レクサツムマブ、ドゥラネルミン、オブリメルセン、プリチデプシン、ダサチニブ、レナリドマイド、サリドマイド、シンバスタチン及びセレコキシブからなる群から選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 4】

前記 R b ポジティブ癌が R b ポジティブクラス変異体非小細胞性肺癌である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記 R b ポジティブ癌が R b ポジティブ子宮内膜癌である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記 R b ポジティブ癌が R b ポジティブ膀胱癌である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記 R b ポジティブ癌が R b ポジティブメラノーマである、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 2 8】

前記 R b ポジティブ癌が R b ポジティブ結腸直腸癌である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記 R b ポジティブ癌が R b ポジティブ脂肪肉腫である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記 C D K 4 / 6 阻害物質が、連続する 2 1 日以上の間、1 日に少なくとも 1 回、投与される、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 3 1】

前記 C D K 4 / 6 阻害物質が、連続する 2 4 日以上の間、1 日に少なくとも 1 回、投与される、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記 C D K 4 / 6 阻害物質が、連続する 2 8 日以上の間、1 日に少なくとも 1 回、投与される、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

50

## 関連出願

本出願は、2013年3月15日に出願の米国仮特許出願番号第61/798,772号、2013年8月1日に出願の米国仮特許出願番号第61/861,374号、2013年12月3日に出願の仮米国特許出願番号第61/911,354号、及び、仮2014年3月7日に出願の米国特許出願番号第61/949,786号に関連し、かつ、これらの利益を主張するものである。これらの出願の全部が、全ての目的のために参照事項としてここに包含される。

### 【0002】

#### 政府の利益

米国政府は、本発明に対して、アレルギー及び感染症学会により与えられる承認番号5 R44AI084284号の支持に基づく権利を有する。

10

### 【0003】

本発明は、たとえば健康な造血幹細胞及び前駆細胞(HSPC)等の正常細胞への、現行の治療方法に関係した有害作用を最小にしつつ、選択されたRb-ポジティブ癌及び他のRb-ポジティブ異常細胞増殖症を治療するための、改良された化合物及び治療方法の領域にある。一態様において、ここに開示される特定の化合物を用いた、選択されたRb-ポジティブ癌の改良された治療が開示される。特定の実施形態では、ここに記載される化合物は、選択性が高くなるように作用し、かつ、特定の実施形態では、被験体に投与される際、短期かつ一時的作用のサイクリン依存的キナーゼ4/6(CDK4/6)阻害剤として作用する。

20

### 【背景技術】

### 【0004】

細胞サイクルの制御は、正確に経時的方法で、主にリン酸化/脱リン酸化プロセスによって活性化され非活性化される特定のタンパク質によって決定され、制御される。細胞サイクルプログラムの開始、進行及び完成を調整する重要なタンパク質は、サイクリン依存的キナーゼ(CDK)である。サイクリン依存的キナーゼは、セリン-スレオニンプロテインキナーゼファミリーに属している。それらは、触媒キナーゼサブユニット及び調節性のサイクリンサブユニットから成るヘテロ二量錯体である。CDK活性は、それらのリン酸化状態によって、及び、ユビキチン媒介タンパク分解性分解によってそれらの対応する制御サブユニット(サイクリン)及びCDK阻害タンパク質(Cipと眠りタンパク質(INK4))との関連により、制御される(D. G. Johnson, C. L. Walker, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 39 (1999) 295-312, D. O. Morgan, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 13 (1997) 261-291, C. J. Sherr, Science 274 [1996] 1672-1677, T. Shimamura et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 3751-3754を参照)。

30

### 【0005】

細胞増殖に顕著に関与するCDKが4つ存在する：G2からM期までの遷移を管理するCDK1と、G1からS期までの遷移を管理するCDK2、CDK4及びCDK6である(Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. Nat. Rev. Cancer 2009, 9(3): 153-166)。

40

初期から中G1段階まで、細胞がマイトジェン刺激に感応すれば、CDK4-サイクリンD及びCDK6-サイクリンDの活性化が、網膜芽細胞腫タンパク質(pRb)のリン酸化を誘発する。

### 【0006】

pRbのリン酸化は、転写因子E2Fをリリースし、これは核に進入して、細胞サイクルの更なる進行を促進する他のサイクリンの転写を活性化する(J. A. Diehl, Cancer Biol. Ther. 1 (2002) 226-231, C. J. Sherr, Cell 73 (1993) 1059-1065参照)。CDK4及びCDK6

50

は、基本的に判別不能な生化学的性質を有する、密接に関連したタンパク質である (M. Malumbres, M. Barbacid, Trends Biochem. Sci. 30 (2005) 630-641 参照)。特定のピリド [2, 3-d] ピリミジン、2-アニリノピリミジン、ジアリール尿素、ベンゾイル-2、4-ジアミノチアゾール、インドロ [6, 7-a] ピロロ [3, 4-c] カルバゾール、及びオキシインドールを含む多数の CDK 4 / 6 阻害物質が特定された (P. S. Sharma, R. Sharma, R. Tyagi, Curr. Cancer Drug Targets 8 (2008) 53-75 参照)

#### 【0007】

例えば、国際出願公報 WO 03 / 062236 号は、CDK 4 / 6 に対する選択性を示す、Rb 陽性癌の治療用の一連の 2 - (ピリジン-2-イルアミノ-ピリド [2, 3] ピリミジン-7-オンを特定し、これには、6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2 - (5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-8H-ピリド-[2, 3-d]-ピリミジン-7-1 (PD0332991) が含まれ、この化合物は現在、ファイザー社により、エストロゲン陽性、HER2 マイナスの乳癌に対する抗腫瘍薬としての臨床試験が行われている。

Vander Welらは、強力かつ選択的 CDK 4 阻害物質としてヨウ化含有ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (CKIA) を開示する (Vander Wel et al., J. Med. Chem. 48 (2005) 2371-2387 参照)。グラクソグループ社により出願された国際出願公報 WO 99 / 15500 号は、プロテインキナーゼ及びセリン/トレオニンキナーゼ阻害物質を記載する。ノバルティス AG によって出願された国際出願公報 WO 2010 / 020675 号は、CDK 阻害物質としてピロロピリミジン化合物を記載する。ノバルティス社によって出願された国際出願公報 WO 2011 / 101409 号においても、CDK 4 / 6 阻害力を有するピロロピリミジンを記載する。ノバルティス社によって出願された国際出願公報 WO 2005 / 052147 号及びジャンセンファルマ社によって出願された国際出願公報 WO 2006 / 074985 号は、添加 CDK 4 阻害物質を開示する。Tavares によって出願され G1 Therapeutics 社に譲渡された国際出願公報 WO 2012 / 061156 号は、CDK 阻害物質を記載する。Francis Tavares により出願され G1 Therapeutics 社に譲渡された国際出願公報 WO 2013 / 148748 号は、ラクタムキナーゼ阻害剤を記載する。

#### 【0008】

選択的 CDK 4 / 6 阻害物質が CDK 4 / 6-複製依存的癌をターゲットにするように一般に設計されている一方、それらが CDK 4 / 6 活性を抑制するというまさしくその事実は、CDK 4 / 6 依存的正常細胞に対する、たとえばそれらの成長阻害のような有害作用を生じうる。

#### 【0009】

CDK 4 / 6 活性は、骨髄によって健康な血球の生産のために必要であり、それは、健康な造血幹細胞及び前駆細胞 (HSPC) が、増殖のための CDK 4 / 6 の活性を必要としているからである (Roberts et al. Multiple Roles of Cyclin-Dependent Kinase 4 / 6 Inhibitors in Cancer Therapy. JNCI 2012, 104 (6) : 476-487 参照)。

#### 【0010】

健康な造血幹細胞は、前駆細胞を生み出し、これは次いで、図 1 で示すように血液の全ての分化した成分 (例えば、リンパ球、赤血球、血小板、顆粒球、単核細胞) を生み出す。

#### 【0011】

健康な造血細胞は、脊髄/赤血球分化の間に、増殖のための勾配依存を CDK 4 / 6 活性に示す (Johnson et al., Mitigation of hematological radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by CDK 4 / 6 inhibition. J. Clin. Invest. (2010) 120 (7), 2528 -

10

20

30

40

50

2 5 3 6 )。

【 0 0 1 2 】

従って、最も少なく分化した細胞（例えば、健康な造血幹細胞（HSC）、多能性前駆細胞（MPP）及び共通脊髄前駆細胞（CMP））は、増殖のためのCDK4/6活性に最も依存적であると考えられ、したがって、CDK4/6複製依存癌又は他の増殖異常症を治療するためのCDK4/6阻害物質の使用によって最も有害な影響を受けると考えられる。

【 0 0 1 3 】

従って、HSPC等の正常細胞に対する治療の影響を最小にしつつ、選択されたRb-ポジティブ癌及び異常細胞増殖異常症で患者を治療する改良された化合物、方法及び計画の必要性が、継続している。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 4 】

ここに記載される化合物の有効量の投与により、たとえば健康なHSPC及び他のCDK4/6-複製依存的正常細胞等の正常細胞上への治療の有害作用を最小にしつつ、Rb-ポジティブ癌を含む選択されたRb陽性異常細胞増殖を治療するための、改良された化合物、方法及び組成物が、提供される。

【 0 0 1 5 】

本発明の一実施形態では、化合物は、ここに記載される式I、II、III、IV又はVの化合物、または、これらの薬理学的に許容される組成物、塩、同位体的類似体又はプロドラッグから選択される。

20

一つの非限定的な例において、化合物は、下記の表1の化合物、又はそれらの薬理学的に許容される組成物、塩、アイソトープ類似体又はプロドラッグから選択することができる。

【 0 0 1 6 】

一実施形態では、Rbポジティブ癌は、Rbポジティブ腺癌であってもよい。

Rbポジティブ癌は、コロンのRbポジティブ腺癌であってもよい。

Rbポジティブ癌は、直腸のRbポジティブ腺癌であってもよい。

代替的には、Rbポジティブ癌は、Rbポジティブ退形成星細胞腫であってもよい。

Rbポジティブ癌は、Rbポジティブ乳癌であってもよい。

30

【 0 0 1 7 】

一実施形態では、Rbポジティブ癌は、Rbポジティブエストロゲンレセプターポジティブ、HER2ネガティブ進行型乳癌である。

代替的には、Rbポジティブ癌は、Rbポジティブエストロゲン受容体ネガティブ乳癌であってもよい。

Rbポジティブ癌は、Rbポジティブエストロゲン受容体に対して陽性の乳癌であってもよい。

Rbポジティブ癌は、Rbポジティブ遅発性系統転移性乳癌であってもよい。

Rbポジティブ癌は、Rbポジティブ管腔A乳癌であってもよい。

Rbポジティブ癌は、Rbポジティブ管腔B乳癌であってもよい。

40

Rbポジティブ癌は、RbポジティブHer2-ネガティブ乳癌又はRbポジティブHER2-ポジティブ乳癌であってもよい。

Rbポジティブ癌は、Rbポジティブ雄性乳癌である。

【 0 0 1 8 】

一実施形態では、Rbポジティブ癌は、Rbポジティブプロゲステロンレセプターネガティブ乳癌である。

Rbポジティブ癌は、Rbポジティブプロゲステロンレセプター-ポジティブ乳癌であってもよい。

Rbポジティブ癌は、Rbポジティブ再発性乳癌であってもよい。

【 0 0 1 9 】

50

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブステージ I V 乳癌である。

【 0 0 2 0 】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ進行型 H E R 2 -ポジティブ乳癌である。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ気管支癌であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ大腸癌であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ再発性大腸癌であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブステージ I V 大腸癌であってもよい。

【 0 0 2 1 】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ結腸直腸癌である。

10

【 0 0 2 2 】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ子宮内膜癌である。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ性腺外精上皮腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブステージ I I I 性腺外精上皮腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブステージ I V 性腺外精上皮腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ生殖細胞癌であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ中枢神経系胚細胞腫瘍であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ家族性精巢胚細胞腫瘍であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ再発性生殖腺の胚細胞腫瘍であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ再発性性腺外非精上皮腫性胚細胞腫瘍であってもよい。

20

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ性腺外精上皮腫性胚細胞腫瘍であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ再発性悪性精巢胚細胞腫瘍であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ再発性卵巣の胚細胞腫瘍であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブステージ I I I 悪性精巢胚細胞腫瘍であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブステージ I I I 卵巣の胚細胞腫瘍であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブステージ I V 卵巣の胚細胞腫瘍であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブステージ I I I 性腺外非精上皮腫性胚細胞腫瘍であってもよい。

30

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブステージ I V 性腺外非精上皮腫性胚細胞腫瘍であってもよい。

【 0 0 2 3 】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ生殖細胞癌である。

【 0 0 2 4 】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブシスプラチン難治性、切除不能の生殖細胞癌である。

【 0 0 2 5 】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブグリア芽細胞腫である。

【 0 0 2 6 】

40

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ肝癌である。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ肝細胞性癌であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ肺癌であってもよい。

【 0 0 2 7 】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ非小細胞性肺癌である。

【 0 0 2 8 】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブクラス変異体非小細胞性肺癌である。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブメラノーマであってもよい。

【 0 0 2 9 】

50

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ再発性メラノーマである。

【0030】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブステージI V メラノーマである。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ卵巣癌であってもよい。

【0031】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ卵巣上皮癌腫である。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ膀胱癌であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ前立腺癌であってもよい。

【0032】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ直腸癌である。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ再発性直腸癌であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブステージI V 直腸癌であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ肉腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ神経膠肉腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ脂肪肉腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ繊維肉腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ粘液肉腫であってもよい。

【0033】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ軟骨肉腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ骨肉腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ悪性線維性組織球腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ血管肉腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ血管肉腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブリンパ管肉腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ中皮腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ平滑筋肉腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ横紋筋肉腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ髄膜腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブシュワン細胞腫であってもよい。

【0034】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ褐色細胞腫である。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ島細胞癌であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブカルチノイドであってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブパラガングリオーマであってもよい。

【0035】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ鱗状細胞癌腫である。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ腺癌であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ肝細胞癌であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ腎細胞癌であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ胆管癌であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ難治性固形腫瘍であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ神経芽細胞腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ髄芽細胞腫であってもよい。

【0036】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、テラトーマである。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ卵巣未熟奇形腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ卵巣成熟奇形腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ卵巣専門テラトーマであってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ精巣未熟奇形腫であってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ精巣成熟奇形腫であってもよい。

10

20

30

40

50



R b ポジティブ癌は、R b ポジティブテラトーマであってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ卵巣単胚葉性テラトーマであってもよい。

R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ精巣癌であってもよい。

【0037】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブ腫瘍である。

【0038】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、肺癌、骨製癌、脾癌、皮膚癌、頭部又は頸部の癌、皮膚又は眼内メラノーマ、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、大腸癌、乳癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、頸部の癌腫、膣の癌腫、陰門の癌腫、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、上皮小体の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、ペニスの癌、前立腺癌、膀胱の癌、腎臓又は尿管の癌、腎細胞癌、腎盂の癌腫、中枢神経系(CNS)の腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、又は前述の癌の1つ以上の組合せを非限定的に含む、R b ポジティブ癌腫、肉腫から選択される。

10

【0039】

一実施形態では、被験体はR b ポジティブ異常細胞増殖異常症に罹患している。

【0040】

一実施形態では、R b ポジティブ異常細胞増殖異常症は、非ガンである。

特定の実施形態では、ここに記載される化合物は、選択されたR b ポジティブ細胞増殖異常症(例えば癌)を治療するために用いられる場合に、正常細胞が常の細胞サイクルへ迅速にリエントリーすることを可能にし、かつ、血液細胞等の損害を受けた組織及び後代細胞の急速な再結合を可能にする。

20

この態様では、ここに記載される化合物を、R b ポジティブ癌を治療するために用いられれば、CDK4/6阻害物質の現行の抗悪性腫瘍使用に関係したドラッグホリデイ及びドーズ遅れを、排除、低減、及び/又は最小にすることにより、前駆細胞及び親細胞の複製及び分化を通してダメージを受けた血球の迅速な回復が可能となる。

具体的に、本発明は、R b ポジティブ癌等の癌を有している患者に、ここに記載される化合物の有効量を投与することを含み、ここで、化合物は、CDK4/6-複製依存的細胞の過渡的、可逆的G1停止を提供する、薬物動態及び酵素の半減期を有する。

化合物は、本出願の中に記載されるもののいずれかであってもよい。

30

活性化合物の非限定的な例は、下記に提示される表1に記載されるもの、又は、それらの薬理学的に許容される組成物、塩、同位体的類似体、又はプロドラッグである。

【0041】

一実施形態では、ここに記載される化合物は、R b ポジティブ癌等の癌を治療する改良された方法に有用となり得るものであり、ここで、

この方法は、CDK4/6-複製依存的正常細胞に対する影響を低減又は最小にするものであり、何故なら、それらは、

(i) CDK4/6-複製依存的正常細胞の上への比較的短期的、過渡的かつ可逆的なG1停止効果を提供する薬物動態及び酵素の半減期を示す化合物を利用するからであり、また、

(ii) 投与の中断の後、又は被験体中の治療的に有効なレベルの消失の後、正常細胞に対して迅速な細胞サイクルへのリエントリーを可能にするからである。

40

【0042】

ここに記載される化合物を用いて、例えば、CDK4/6阻害のためのHSPCの複製遅れを低減し、及び/又は、CDK4/6阻害力の上昇後の造血細胞系統の回復を促進し、及び/又は減少血液欠乏血液欠乏を低減することが可能になり、その理由は、利用された化合物の作用性が短時間であり、現行のCDK4/6阻害物質治療方法に関係したオフサイクル期間又はドラッグホリデイの長さを低減し、そしてそれは腫瘍薬剤耐性の促進を低減する又は最小にするからである。

特定の実施形態では、ここに記載される化合物の使用は、オフサイクル又はドラッグホリデイの必要なしに、より長い期間、被験体の持続性治療を可能にする。

50

C D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞増殖のタイムリーな再開は、組織修復のために必要であり、そして、正常細胞細胞サイクル進行、たとえばH S P C細胞サイクル進行の停止があまりに長い期間停止することは、好ましくない。

選択的C D K 4 / 6 阻害物質P D 0 3 3 2 9 9 1がR b ポジティブ乳癌の有効な阻害剤であることを示している報告があるにもかかわらず、この化合物は過剰な骨髄抑制作用があるため、この阻害剤は、化学療法剤として最も理想的な化合物ではないということが見出されている。

【 0 0 4 3 】

たとえば、P D 0 3 3 2 9 9 1は比較的長時間作用型の細胞内影響を有し(R o b e r t s e t a l . M u l t i p l e R o l e s o f C y c l i n - D e p e n d e n t K i n a s e 4 / 6 I n h i b i t o r s i n C a n c e r T h e r a p y . J C N I 2 0 1 2 , 1 0 4 ( 6 ) 4 7 6 - 4 8 7 ( F I G . 2 A ) 参照)、H S P C等の正常細胞のG 1 停止の過渡を延長して、ドーズ制限骨髄抑制に至る。

10

たとえば、そのような長時間作用型効果は、C D K 4 / 6 活性を抑制し得る治療のために、成長抑制された血液細胞系統を再構成するのに必要なH S P C細胞系統の増殖を遅らせ、すなわち、すなわちR b 受容細胞内のR b リン酸化を遅れさせる。

【 0 0 4 4 】

P D 0 3 3 2 9 9 1により提供される長時間作用型G 1 停止は、その抗悪性腫瘍の効果に望ましいものの、骨髄抑制を制限して血液学的複製期間を与えるための緊急のH S P C G 1 停止によって悪影響を受ける赤血球、血小板及び骨髄細胞(単核細胞及び顆粒球)を、再構成するためには長期のオフサイクル期間を必要とする。

20

選択されたR b ポジティブ癌の治療のための抗腫瘍薬としてここに記載される化合物の使用は、必要なオフサイクル期間又はドラッグホリデイの長さを排除、低減又は、最小にすることができるので、抗悪性腫瘍計画において、より長く有効な癌に対するC D K 4 / 6 抑制性期間を与えることができる。

【 0 0 4 5 】

したがって、一実施形態では本発明は、治療計画においてR b ポジティブ癌に罹患したホストに対して、表 1 から選択されるものを含むここに記載される化合物を、有効量投与することを含み、(これらは単独で又はそのあらゆる組合せでもよく、これらそれぞれが、具体的に考慮され独立して記載される)：

30

i ) たとえばH S P C等のC D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞(例えば少なくとも8 0 % 以上)の相当な部分が、ここに記載される化合物のヒトへの最後の投与から2 4 時間未満、3 0 時間未満又は3 6 時間未満で、プレ治療ベースライン細胞サイクル活性に戻る又は接近する(すなわち、細胞サイクルにリエントリーする)。

i i ) たとえばH S P C等のC D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞の相当な部分が、ここに記載される化合物のヒトへの最後の投与から2 4 時間未満、3 0 時間未満又は3 6 時間未満で、同時に細胞サイクルにリエントリーする。

( i i i ) たとえばH S P C等のC D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞上の化合物の抑制性効果の消失が、化合物の投与から2 4 時間未満、3 0 時間未満又は3 6 時間未満で発生する。

40

( i v ) 化合物のC D K 4 / 6 禁止効果の消失から2 4 時間未満、3 0 時間未満又は3 6 時間未満で、たとえばH S P C等のC D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞の相当な部分が、プレ治療ベースライン細胞サイクル活性に戻る又は接近する(すなわち、細胞サイクルにリエントリーする)。

又は( v i ) たとえばH S P C等のC D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞の相当な部分が、投与された化合物の被験体の血液中の濃度レベルが治療有効濃度を下回った時点から約2 4 時間未満、約3 0 時間未満又は約3 6 時間未満以内で、プレ治療ベースライン細胞サイクル活性に戻る又は接近する(すなわち、細胞サイクルにリエントリーする)。

【 0 0 4 6 】

本発明の中心の実施形態では、ここに記載される化合物は、異常細胞増殖に対する有益

50

な、付加的な又は共働効果のために、非DNA損傷、ターゲットの抗悪性腫瘍剤又は造血成長因子剤等の他の薬剤との協調療法で、投与されてもよい。造血成長因子の早すぎる投与が深刻な副作用を有し得ることが、最近報告されている。たとえば、成長因子のEPOファミリーの使用が、動脈高血圧、脳痙攣、高血圧性脳症、血栓塞栓症、鉄過負荷、インフルエンザ等の症候群及び静脈血栓に関連していた。成長因子のG-CSFファミリーは、脾臓肥大及び断裂、呼吸窮迫症候群、アレルギー性反応及び鎌型赤血球合併症に関連している。ここに記載される化合物の投与に、例えば影響を受けた細胞が成長停止状態にはない時点で、造血成長因子のタイムリーな投与による本発明の方法を組み合わせることにより、健康管理開業医においては、成長因子の量を低減して、不必要な副作用を最小にしつつも、望ましい治療の利益を達成している。

10

## 【0047】

一実施形態では、成長因子は、たとえばHSPC等のCDK4/6複製依存的正常細胞に対する化合物の抑制性効果の効果が中断したときに投与される。かくして、この実施形態では、抗悪性腫瘍治療計画におけるここに記載される選択的CDK4/6阻害物質の使用により、被験体が受ける成長因子の量が減りうるものであり、何故なら、他のCDK4/6阻害物質（たとえばPD0332991）の場合よりもより迅速に、ターゲットの造血細胞が細胞サイクルにリエントリーするからである。さらに、G1停止の後、ここに記載される化合物を用いて迅速の細胞サイクルリエントリーを可能にすることにより、造血成長因子の投与の時間を計る能力が提供され、造血細胞系の再結合を援助して、成長因子効果を最大にする。

20

## 【0048】

このように、一実施形態では、ここに記載される化合物又は方法の使用は、造血成長因子の使用組み合わせられ、ここで、造血成長因子の使用には、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）、トロンボポイエチン、インターロイキン（IL）-12、スティール因子、及びエリスロポイエチン（EPO）、又はこれらの誘導体を含むが、これらに限定されるものではない。

## 【0049】

一実施形態では、CDK4/6阻害物質は、造血成長因子の投与前に、投与される。

## 【0050】

一実施形態では、HSPCに対するCDK4/6阻害物質の効果が消失するように、造血成長因子投与の時間が定められる。

30

## 【0051】

一実施形態では、ここに記載される化合物の使用を、少なくとも1つの他の化学療法剤を用いた治療体制と組み合わせて、増殖抑制作用のための細胞-サイクルを通した増殖又は発達に依存しないものとすることができる。この薬剤は、タモキシフェン、ミダゾラム、レトロゾール、ボルテゾミブ、アナストロゾール、ゴセレリン、mTOR阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、デュアルmTOR-PI3K阻害剤、MEK阻害剤、Ras阻害剤、ALK阻害剤、HSP阻害剤（たとえば、HSP70及びHSP90阻害剤又はその組合せ）を含んでもよいが、これに限定されるものではない。mTOR阻害剤の非限定的な例としては、ラパマイシン及びその類似体、エベロリムス（アフィニトール）、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムス及びデフォロリムスが挙げられる。PI3キナーゼ阻害剤の非限定的な例としては、ワートマニン、デメトキシビリジン、ペリホシン、イデラリシブ、PX-866、IPI-145、BAY 80-6946、BEZ235、RP6503、TGR1202（RP5264）、MLN1117（INK1117）、ピクチリシブ、ブパルリシブ、SAR245408（XL147）、SAR245409（XL765）、パロミド529、ZSTK474、PWT33597、RP6530、CUDC-907及びAEZS-136が挙げられる。MEK阻害剤の非限定的な例としては、トラメチニブ、セルメチニブ、MEK162、GDC-0973（XL518）及びPD0325901が挙げられる。RAS阻害剤の非限定的な例としては、レオリシン及びsiga12Dローダーが挙げられる。ALK阻害剤の非限定的な例としては、クリゾチニブ、AP26

40

50

1 1 3 及び L D K 3 7 8 が挙げられる。H S P 阻害剤の非限定的な例としては、ゲルダナマイシン又は 1 7 - N - アリルアミノ - 1 7 - デメトキシゲルダナマイシン ( 1 7 A A G ) 及びラジシコールが挙げられる。

【 0 0 5 2 】

特定の実施形態では、ここに記載される化合物は、他の化学療法剤による治療の前の被検者、他の化学療法剤による治療の間の被検者、他の化学療法剤の投与の後の被検者、又はその組合せの被検者に投与される。

【 0 0 5 3 】

一実施形態では、ここに記載される化合物は、化学療法剤への R b ポジティブ癌の感度を高めるために、他の化学療法剤で治療に約 2 4 時間、2 0 時間、1 6 時間、1 2 時間、8 時間又は 4 時間未満又はこれより少ない時間だけ前に被験体に投与される。

10

【 0 0 5 4 】

一実施形態では、化合物は、他の化学療法剤での治療の多くとも 4 時間前に投与される。

【 0 0 5 5 】

一実施形態では、ここに記載される化合物は、たとえば静脈内注射又は舌下腺、門脈内、又は他の効率的な血流アクセス方法を介して、血流への薬剤的に容易なアクセスを可能にする方法で、投与される。

【 0 0 5 6 】

一実施形態では、ここに記載される化合物は、経口投与可能な製剤で投与される。

別の実施形態では、ここに記載される化合物は、局所、経皮又は他の所望された投与方法を介して投与される。

20

【 0 0 5 7 】

一実施形態では、ここに記載される化合物は、造血成長因子による治療の約 2 4 時間、2 0 時間、1 6 時間、1 2 時間、8 時間又は 4 時間未満又はこれより少ない時間だけ前に、被験体に投与される。

【 0 0 5 8 】

一実施形態では、化合物は、造血成長因子又は他の化学療法剤による治療の多くとも 4 時間前に投与される。

本発明に有用な化合物は、C D K 4 や C D K 6 の阻害に対して、他の C D K、たとえば C D K 2 と比べて、際立った選択性を示す。

30

たとえば、本発明に有用な化合物は、被験体の R b ポジティブ癌細胞へのドーズ依存性 G 1 - 停止効果を提供し、そして、ここに提供される方法は、C D K 4 / 6 - 複製非依存的細胞に影響を及ぼさずに、R b ポジティブ癌細胞の化学療法剤治療及び成長阻害を提供するのに十分である。

【 0 0 5 9 】

一実施形態では、ここに記載される化合物の使用により、G 1 停止効果が消失することとなり、被験体の C D K 4 / 6 - 複製依存的正常細胞は、約 1 2 時間、1 4 時間、1 6 時間、1 8 時間、2 0 時間、2 4 時間、3 0 時間、3 6 時間又は 4 0 時間未満内にそれらのプレ投与ベースライン細胞サイクル活性に戻るようになる。

【 0 0 6 0 】

40

一実施形態では、G 1 期停止効果は消失するため、投与の中断の約 2 4 時間、3 0 時間、3 6 時間又は 4 0 時間未満以内に、又は約 4 8 時間以内に、被検体の C D K 4 / 6 - 複製依存的細胞は、それらのプレ投与ベースライン細胞-サイクル活性に戻るようになる。

【 0 0 6 1 】

一実施形態では、C D K 4 / 6 - 複製依存的正常細胞は、H S P C である。

【 0 0 6 2 】

一実施形態では、ここに記載される C D K 4 / 6 阻害物質の使用により、G 1 期停止効果が消失するため、被検体の血液中の C D K 4 / 6 阻害物質の濃度レベルが治療有効な濃度未満に下がった時点から約 2 4 時間、3 0 時間、3 6 時間、4 0 時間未満以内に、又は約 4 8 時間未満以内に、被検体の C D K 4 / 6 - 複製依存的正常細胞は、それらのプレ投与ベー

50

スライン細胞-サイクル活性に戻る又は接近するようになる。

【 0 0 6 3 】

一実施形態では、G 1 -停止効果は消失するため、被験体の血液中のC D K 4 / 6 阻害物質の濃度レベルが治療有効濃度下まで下がった時点の約 2 4 時間未満、3 0 時間、3 6 時間、4 0 時間又は 4 8 時間以内に、被験体のC D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞は、それらのプレ投与ベースライン細胞サイクル活性に戻る。

【 0 0 6 4 】

一実施形態では、ここに記載され、かつ、ここに記載された方法に有用な化合物は、そのオフ効果が同時発生してもよく、すなわち、G 1 停止効果の消失に際して、ここに記載された化合物に曝露されるC D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞は、同様に経時的形態の中に細胞サイクルにリエントリーする。

10

被検者の血液の中にC D K 4 / 6 阻害物質の濃度レベルが治療有効濃度未満に下がった時点から、約 2 4 時間、3 0 時間、3 6 時間、4 0 時間未満以内に、又は、約 4 8 時間以内に、G 1 期及びS期の通常細胞の一部が、迅速かつ効率的に復旧されるように、細胞-サイクルにリエントリーしたC D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞は振る舞う。

化合物の迅速のオフ効果に関連した迅速の細胞サイクルリエントリーにより、有利なことに、P D 0 3 3 2 9 9 1 等の他のC D K 4 / 6 阻害物質と比較して、さらに多くのC D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞がG 1 停止の消失に際して複製を開始することが可能となる。

従って、オフサイクル期間の間又は投与期間の間に、H S P C 等のC D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞が、複製を迅速に開始することが可能となる。

20

C D K 4 / 6 -複製依存的癌をターゲットにする治療計画における、ここに記載される化合物の使用により、現在利用できる抗悪性腫瘍化学療法剤による治療後、治療の通常後、又はこの治療と関連して、典型的に予想される状態と比較して、貧血の軽減、リンパ球減少の軽減、血小板減少の軽減、又は好中球減少症の軽減をもたらす。

ここに記載されるC D K 4 / 6 阻害物質の使用により、C D K 4 / 6 阻害物質の長期の使用に関係した骨髄抑制、例えばC D K 4 / 6 阻害物質の使用の中断に続いた骨髄抑制、貧血、リンパ球減少、血小板減少、又は好中球減少症等、からのより急速な回復がもたらされる。

【 0 0 6 5 】

ある実施形態では、ここに記載される化合物の使用により、たとえば骨髄抑制、貧血、リンパ球減少、白血球減少症、血小板減少、又は好中球減少症等の顆粒球減少等、C D K 4 / 6 阻害物質の長期の使用に関連した骨髄抑制の低下がもたらされる。

30

ある実施形態では、被検者又はホストは、ヒトを含む哺乳類である。

化合物は、静脈、舌下、頬側、経口、門脈内、局所、鼻腔内、経静脈、経皮、浸透性、筋肉内、又は吸入を含むあらゆる所望されたルートで、被験体に投与することが可能である。

【 0 0 6 6 】

要約すると、本発明は、以下の特徴を含む：

A )ここに記載される表 1 から選択される化合物を含む、式 I、I I、I I I、I V又はVの化合物の有効量を投与することを含むことを有する、選択されたR b ポジティブ癌の治療を受けている被験体において、造血幹細胞及び前駆細胞 ( H S P C ) 等C D K 4 / 6 複製依存的正常細胞への有害作用を最小にする、化学療法剤として最適な化合物、方法及び組成物；

40

B )ここに記載される化合物を効果的量で投与することを含む、R b ポジティブ癌の治療を受けている被験体において、造血幹細胞及び前駆細胞 ( H S P C ) 等C D K 4 / 6 複製依存的正常細胞への有害作用を最小にする、化学療法剤として最適な化合物、方法及び組成物であって、

C D K 4 / 6 阻害物質の最後の投与から約 2 4 時間未満、3 0 時間、3 6 時間又は約 4 0 時間以内に、正常細胞の相当な部分は、プレ治療ベースライン細胞サイクル活性に戻る又は接近 (すなわち、細胞サイクルにリエントリー) し、また、C D K 4 / 6 阻害物質は、C

50

D K 2 阻害に対する I C <sub>50</sub> 濃度の約 1 5 0 0 倍以上小さな、C D K 4 阻害に対する I C <sub>50</sub> 濃度を有している。

【 0 0 6 7 】

一実施形態では、C D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞は、H S P C である。

【 0 0 6 8 】

一実施形態では、C D K 4 / 6 依存的正常細胞は、腎臓上皮細胞である。

C)ここに記載される化合物を効果的量で投与することを含む、R b ポジティブ癌の治療を受けている被験体における、C D K 4 / 6 複製依存的正常細胞への有害作用を最小にする、化学療法剤として最適な化合物、方法及び組成物であって、

化合物の C D K 4 / 6 禁止効果の消失後、約 2 4 時間未満、3 0 時間、3 6 時間又は約 4 0 時間以内に、C D K -複製依存的正常細胞の相当な部分が、細胞サイクルに同時にリエントリーし、また、化合物は、C D K 2 阻害に対する I C <sub>50</sub> 濃度の約 1 5 0 0 倍以上小さな、C D K 4 阻害に対する I C <sub>50</sub> 濃度を有している。

【 0 0 6 9 】

一実施形態では、C D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞は、H S P C である。

【 0 0 7 0 】

一実施形態では、C D K 4 / 6 依存的正常細胞は、腎臓上皮細胞である。

D)ここに記載される化合物から成る群より選択される選択的 C D K 4 / 6 阻害物質の有効量を、R b ポジティブ異常細胞増殖異常症を有する被験体に投与することを含む、被験体における C D K 4 / 6 複製依存的正常細胞への有害作用を最小にする化学療法剤として最適な化合物、方法及び組成物。

【 0 0 7 1 】

特定の実施形態では、被験体の血液の中に化合物の濃度レベルが治療有効濃度の下に下がる点から約 2 4 時間未満、約 3 0 時間未満、約 3 6 時間未満又は約 4 0 時間未満で、被験体の正常細胞は、プレ治療ベースライン細胞サイクル活性に戻る又は接近する（すなわち、細胞サイクルにリエントリーする）。

【 0 0 7 2 】

一実施形態では、C D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞は、H S P C である。

【 0 0 7 3 】

一実施形態では、C D K 4 / 6 依存的正常細胞は、腎臓上皮細胞である。

E) R b ポジティブ癌を含む R b ポジティブ異常細胞増殖異常症の治療における化学療法剤としての、ここに記載される化合物、又はそれらの薬理学的に許容される組成物、塩、アイソトープ類似体又はプロドラッグ。

F)たとえば H S P C 又は腎細胞等の C D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞への有害作用を最小にする、R b ポジティブ癌を含む R b ポジティブ異常細胞増殖異常症の治療のための化学療法剤療法としての、ここに記載される化合物、又はそれらの薬理学的に許容される組成物、塩、アイソトープ類似体又はプロドラッグ。

G) R b ポジティブ癌を含む R b ポジティブ異常細胞増殖異常症を治療するための治療計画を受けている被験体に造血成長因子と組み合わせて使用するための、ここに記載される化合物、又はそれらの薬理学的に許容される組成物、塩、アイソトープ類似体又はプロドラッグ。

H) R b ポジティブ癌を含む R b ポジティブ異常細胞増殖異常症を治療するための治療計画を受けている被験体に対して、第 2 の化学療法剤と組み合わせて使用するための、ここに記載される化合物、又はそれらの薬理学的に許容される組成物、塩、アイソトープ類似体又はプロドラッグ。

I) R b ポジティブ癌を含む R b ポジティブ異常細胞増殖異常症の被験体を治療する化学療法剤としての薬剤の生産における、ここに記載される化合物又は薬理学的に許容される組成物、塩、同位体的類似体又はプロドラッグの使用。

J) C D K 4 / 6 阻害物質に曝露されるときに成長停止又は成長抑制される R b ポジティブ癌を含む R b ポジティブ細胞増殖異常症を有する被験体を治療する化学療法剤として薬

10

20

30

40

50

剤の製造における、ここに記載される化合物又は薬理的に許容される組成物、塩、同位体的類似体又はプロドラッグの使用。

K)癌等のR b ポジティブ異常細胞増殖異常症を有する被験体の治療に使用するための、ここに記載される化合物の有効量を含む治療製品の製造のための方法。及び

L)C D K 4 / 6 阻害物質に感応する癌等のR b ポジティブ異常細胞増殖異常症の治療における、化学療法剤としての治療使用が意図される、ここに記載される化合物から選択される薬剤を製造する方法。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 7 4 】

【図 1】図 1 は、増殖における分化が増加する健康な造血幹細胞 ( H S C ) 及び健康な造血前駆細胞の階層的な増殖を示す、造血の略図である。

10

【図 2】図 2 は、健康なマウス H S P C 及び健康な脊髄前駆細胞に P D 0 3 3 2 9 9 1 の投与 ( 時間 ) の後の、E d U 取込み対時間のグラフである。R o b e r t s らに報告されるように、P D 0 3 3 2 9 9 1 ( 1 5 0 m g / k g ) が、経口強制飼養により投与され、骨髄停止に対しての過渡的 C D K 4 / 6 阻害の時間効果を評価した。Multiple Roles of Cyclin - Dependent Kinase 4 / 6 Inhibitors in Cancer Therapy . J C N I 2 0 1 2 、 1 0 4 ( 6 ) : 4 7 6 - 4 8 7 ( F I G . 2 A ) 実施例 1 5 3 に記載されるように、P D 0 3 3 2 9 9 1 の単一経口ドーズにより、3 6 時間以上、H S P C E d U 取込み ( 円 ; L K S + ) 及び脊髄前駆細胞 E d U 取込み ( 正方形 ; L K S - ) の低下を維持した。

20

【図 3 A】図 3 A は、化合物 T の投与 ( 時間 ) の後の、血漿薬物濃度 ( n g / m l ) 対時間のグラフである。

【図 3 B】図 3 B は、化合物 Q の投与 ( 時間 ) の後の、血漿薬物濃度 ( n g / m l ) 対時間のグラフである。

【図 3 C】図 3 C は、化合物 G G の投与 ( 時間 ) の後の、血漿薬物濃度 ( n g / m l ) 対時間のグラフである。

【図 3 D】図 3 D は、化合物 U の投与 ( 時間 ) の後の、血漿薬物濃度 ( n g / m l ) 対時間のグラフである。化合物は、経口強制飼養 ( ダイヤ ) により 3 0 m g / k g 、又は静脈内注射 ( 正方形 ) により 1 0 m g / k g で、マウスにドーズされた。血液サンプルはドーズ後 0 、 0 . 2 5 、 0 . 5 、 1 . 0 、 2 . 0 、 4 . 0 および 8 . 0 時間とられ、血しょう中濃度は H P L C によって決定された。

30

【図 4 A】図 4 A は、ヒト繊維芽 ( R b ポジティブな ) 細胞中の化合物 ( 時間 ) のウォッシュアウトの後の、細胞サイクルの G 0 - G 1 期にある細胞のパーセンテージの対時間グラフである。

【図 4 B】図 4 B は、ヒト繊維芽 ( R b ポジティブ ) 細胞中の化合物 ( 時間 ) のウォッシュアウトの後の、細胞サイクルの S 期にある細胞のパーセンテージの対時間のグラフである。

【図 4 C】図 4 C は、ヒト腎近位尿細管上皮細胞 ( R b ポジティブ ) 中の化合物 ( 時間 ) のウォッシュアウトの後の、細胞サイクルの G 0 - G 1 期の中に細胞のパーセンテージの対時間のグラフである。

40

【図 4 D】図 4 D は、ヒト腎近位尿細管上皮細胞 ( R b ポジティブ ) 中の化合物 ( 時間 ) のウォッシュアウトの後の、細胞サイクルの S 期にある細胞のパーセンテージの対時間のグラフである。これらの細胞ウォッシュアウト実験は、本発明の阻害剤化合物が、異なる細胞型に対して、短期の過渡的 G 1 期停止効果を有することを実証した。化合物のウォッシュアウト後の細胞サイクルに対する効果が、2 4 、 3 6 、 4 0 及び 4 8 時間に測定された。実施例 1 5 5 に記載されるように、P D 0 3 3 2 9 9 1 ( 丸 ) で処理された細胞は、化合物 T ( 正方形 ) 、化合物 Q ( 三角 ) 、化合物 G G ( X ) 、又は化合物 U ( 十字プラス X ) で処理した細胞に比べて、細胞分割のベースラインレベルに達するまで、著しく長い時間を要した ( D M S O ( ダイヤ ) のみで処理された細胞を参照 ) ことを、これら結果が示している。

50

【図 5 A】図 5 A は、12 又は 24 時間のポスト投与における 150 mg/kg での化合物 T、Q 又は GG の経口強制飼養の後の、HSPC への EdU 取込みの比の（非処理のコントロールマウスと比較した）グラフである。

【図 5 B】図 5 B は、12 又は 24 時間、化合物 T で治療されるマウスに対する EdU ポジティブな HSPC 細胞のパーセンテージのグラフである。マウスは経口強制飼養により、50 mg/kg（三角）、100 mg/kg（正方形）、又は 150（逆三角）mg/kg のドーズがなされた。

【図 5 C】図 5 C は、それぞれ 12、24、36 及び 48 時間で化合物 T（経口強制飼養による 150 mg/kg）により治療されるマウスに対する EdU ポジティブな HSPC 細胞のパーセンテージのグラフである。実施例 156 に記載されるように、化合物 T 及び GG は、12 時間での EdU 取込みの低下を実証し、24 時間で細胞分割の正常レベルに戻り始めた。

10

【図 6】図 6 は、化合物の投与（時間）の後の、PD0332991（三角）又は化合物 T（逆三角）のいずれかで処理されたマウスの EdU ポジティブな HSPC 細胞のパーセンテージの時間に対するグラフである。両方の化合物は、経口強制飼養によって 150 mg/kg で投与され、EdU ポジティブな HSPC 細胞のパーセンテージは、12、24、36 又は 48 時間で測定された。実施例 157 に記載されているように、PD0332991 の単一経口ドーズにより、36 時間を超えて、HSPC 増殖の低下が維持された。対照的に、化合物 T の単一経口薬ドーズでは、12 時間で HSPC 増殖が当初低下したが、HSPC の増殖は、化合物 T のドーズの後、24 時間で再開した。

20

【図 7】図 7 は、ヒト及び動物（猿、犬、ネズミ及びマウス）肝ミクロソーム中における化合物 T 及び PD0332991 の半減期（分）を提供する。実施例 158 に記載されるように、PD0332991 は、テストされる種の各々において、60 分より長い半減期を有する。化合物 T は、テストされる種の各々において PD0332991 より短期の半減期を有していたと測定された。

【図 8】図 8 は、化合物 T の投与の後の時間（日）に対しての、100 mg/kg/日（正方形）又は 150 mg/kg/日（三角）の化合物 T で処理された MMTV-c-neu（Rb ポジティブ）腫瘍保持マウス内の腫瘍体積（mm<sup>3</sup>）を示すグラフである。腫瘍保持 MMTV-c-neu マウス（支配、n = 9、化合物 T、100 mg/kg、n = 7、化合物 T、150 mg/kg、n = 6）は、食事又は標準食事（丸）で供給される化合物 T で処理された。0 日目は、化合物治療の最初の日を示す。マウスは、28 日（治療投与の日を示す x 軸の数の周囲のボックスで示される）の間、化合物 T で処理された。28 日後に、全てのマウスは、標準食事が与えられた。腫瘍体積は毎週記録され（多くとも 56 日）、平均 + / - 平均値の標準誤差としてグラフで示された。実施例 159 に記載されるように、化合物 T（100 mg/kg/d 又は 150 mg/kg/d）による連続的治療を行うことにより、コントロールと比較して、28 日の治療過程で、腫瘍体積の際立った低下がみられた。

30

【図 9】図 9 は、100 mg/kg（横線ボックス）又は 150 mg/kg（傾斜線ボックス）の化合物 T で処理された各マウスに対する、MMTV-c-neu マウス（Rb ポジティブ）腫瘍体積のパーセンテージ変化のウォーターフォールプロットである。腫瘍体積は、21 日目に非処理の動物の平均腫瘍サイズと比較された。化合物 T で処理されるマウスの腫瘍体積は、28 日目以降に、最高の応答を示す。負の値は、腫瘍収縮を示す。

40

【図 10】図 10 は、MMTV-c-neu 管腔乳癌（Rb ポジティブ）モデルにおける化合物 T、GG 又は U で処理されるマウスにおける MMTV-c-neu（Rb ポジティブ）腫瘍の客観的な応答速度（ORR）を示す表である。全ての 3 つの化合物は、医薬用食餌（100 mg/kg/日）を介して、経口で投与された。医薬用食餌は 28 日間連続で投与され、その後停止された。RECIST 基準が、客観的奏効率を評価するために用いられた。客観的奏効率（ORR）は、腫瘍体積のパーセンテージ変化に基づき、以下のカテゴリーを使用して分類された。CR（完全な応答）= 100 % の応答；PR（一部分の応答）= 少なくとも 30 % の低下；SD（安定した疾病）= 変化無し（PR でない及び PD でな

50



い) ; P D ( 進行性の疾病 ) = 2 0 % の上昇。実施例 1 6 0 に記載されているように、化合物 T、G G 又は U による連続的治療により、治療の 2 8 日間の過程で、腫瘍体積に際立った低下がみられた。

【図 1 1】図 1 1 は、各化合物の投与後の時間 ( 日 ) に対しての、化合物 T ( 白丸 ) 化合物 G G ( ダイア ) 又は化合物 U ( 正方形 ) で処理された M M T V - c - n e u ( R b ポジティブ ) 腫瘍保持マウスにおける腫瘍体積 (  $\text{mm}^3$  ) を示すグラフである。腫瘍保持 M M T V - c - n e u マウス ( コントロール  $n = 9$ 、化合物 T、 $100 \text{ mg / kg}$ 、 $n = 7$ 、化合物 G G、 $100 \text{ mg / kg}$ 、 $n = 7$ 、化合物 U、 $100 \text{ mg / kg}$ 、 $n = 8$  ) は、食事又は標準食事 ( 黒丸 ) で供給される化合物で処理された。0 日目は、化合物治療の最初の日を示す。マウスは、2 8 日 ( 治療投与の日を示す x 軸の数の周囲のボックスで示される ) の間、化合物で処理された。2 8 日後に、全てのマウスは、標準食事が与えられた。腫瘍体積は毎週記録され ( 多くとも 5 6 日 )、平均  $\pm$  平均値の標準誤差としてグラフで示された。実施例 1 6 0 に記載されているように、化合物 T、G G 又は U による連続的治療により、治療の 2 8 日間の過程で、腫瘍体積に際立った低下がみられ、化合物 G G の客観的奏効率が 8 5 % である一方で、化合物 T 及び U による処理では、客観的奏効率 1 0 0 % を示した。

10

【図 1 2】図 1 2 は、 $100 \text{ mg / kg}$  の化合物 T ( 対角線バー、 $n = 7$  )、 $100 \text{ mg / kg}$  の化合物 G G ( 黒及び白箱入りバー (  $n = 7$  ) )、 $100 \text{ mg / kg}$  の化合物 U ( 黒バー、 $n = 8$  )、又は処理無し ( 白バー、 $n = 9$ 、で処理される各マウスのための M M T V - c - n e u ( R b ポジティブ ) 腫瘍体積の中にパーセンテージ変化のウォーターフォールプロットである。腫瘍体積は、2 1 日目に非処理の動物の平均腫瘍サイズと比較された。化合物 T、G G 又は U で処理されるマウスの腫瘍体積は、1 4 日目以降に認められる最高の応答を示す。負の値は、腫瘍収縮を示す。負の値は、腫瘍収縮を示す。実施例 1 6 0 に記載されているように、化合物 T、G G 又は U による連続的治療により、治療の 2 8 日間の過程で、腫瘍体積に際立った低下がみられた。

20

【図 1 3】図 1 3 は、本発明の化合物の  $R^2$  のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 1 4】図 1 4 は、本発明の化合物の  $R^2$  のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 1 5】図 1 5 は、本発明の化合物の  $R^2$  のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 1 6 A】図 1 6 A は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

30

【図 1 6 B】図 1 6 B は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 1 6 C】図 1 6 C は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 1 7 A】図 1 7 A は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 1 7 B】図 1 7 B は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 1 7 C】図 1 7 C は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

40

【図 1 7 D】図 1 7 D は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 1 8 A】図 1 8 A は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 1 8 B】図 1 8 B は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 1 8 C】図 1 8 C は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 1 9 A】図 1 9 A は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

50

【図 19 B】図 19 B は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 20 A】図 20 A は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 20 B】図 20 B は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 20 C】図 20 C は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 20 D】図 20 D は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

10

【図 20 E】図 20 E は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 20 F】図 20 F は、本発明の化合物のコア構造のいくつかの典型的な実施形態を例示する。

【図 21】図 21 は、PD0332991 (丸) 又は化合物 T (表 1: 正方形) による治療の可変モル濃度(M)に対する、MCF7 (Rb ポジティブ) 細胞 (胸腺癌) (相対発光量 (RLU) によって計測される) の細胞増殖のグラフである。MCF7 細胞は、Costar (テュークスバリー、マサチューセッツ) 390396 ウェル組織培養処理白壁/透明床板の中に播種された。10 の  $\mu$ M から 1 nM への 9 点ドーズ応答希釈物系列を行い、そして、細胞生存能力は、CellTiter-Glo (登録商標) 発光細胞生存率測定 (CTG; Promega、マディソン、ウィスコンシン、アメリカ合衆国) を用いて、製造者の推奨に従い、化合物治療の 6 日間後に測定された。プレートは、BioTek 社 (バーモント州 Winoski) の Synergy 2 マルチモードプレートリーダーで読み込まれた。可変モル濃度から相対発光量 (RLU) をプロットし、Graphpad 社の (カリフォルニア州 La Jolla) プリズム 5 統計ソフトウェアを用いてデータを分析し、各化合物について EC<sub>50</sub> を決定した。

20

【図 22】図 22 は、化合物 Q (表 1; 丸) 又は化合物 GG (表 1; 正方形) による治療の可変モル濃度(M)に対する、MCF7 (Rb ポジティブ) 細胞 (胸腺癌) (相対発光量 (RLU) によって計測される) の細胞増殖のグラフである。細胞増殖は、図 21 及び実施例 152 に記載されているように、CellTiter-Glo (登録商標) 発光細胞生存率測定を用いて決定された。

30

【図 23】図 23 は、化合物 U (表 1; 丸) 又は化合物 H (表 1; 正方形) による治療の可変モル濃度(M)に対する、MCF7 (Rb ポジティブ) 細胞 (胸腺癌) (相対発光量 (RLU) によって計測される) の細胞増殖のグラフである。細胞増殖は、図 21 及び実施例 152 に記載されているように、CellTiter-Glo (登録商標) 発光細胞生存率測定を用いて決定された。

【図 24】図 24 は、化合物 MM (表 1; 丸) 又は化合物 OO (表 1; 正方形) による治療の可変モル濃度(M)に対する、MCF7 (Rb ポジティブ) 細胞 (胸腺癌) (相対発光量 (RLU) によって計測される) の細胞増殖のグラフである。細胞増殖は、図 21 及び実施例 152 に記載されているように、CellTiter-Glo (登録商標) 発光細胞生存率測定を用いて決定された。

40

【図 25】図 25 は、PD0332991 (丸) 又は化合物 T (表 1; 正方形) による治療の可変モル濃度(M)に対する、ZR75-1 (Rb ポジティブ) 細胞 (胸腺癌) (相対発光量 (RLU) によって計測される) の細胞増殖のグラフである。細胞増殖は、図 21 及び実施例 152 に記載されているように、CellTiter-Glo (登録商標) 発光細胞生存率測定を用いて決定された。

【図 26】図 26 は、化合物 Q (表 1; 丸) 又は化合物 GG (表 1; 正方形) による治療の可変モル濃度(M)に対する、ZR75-1 (Rb ポジティブ) 細胞 (胸腺癌) (相対発光量 (RLU) によって計測される) の細胞増殖のグラフである。細胞増殖は、図 21 及び実施例 152 に記載されているように、CellTiter-Glo (登録商標) 発光細胞生

50

存率測定を用いて決定された。

【図 2 7】図 2 7 は、化合物 U (表 1;丸)又は化合物 H (表 1;正方形)による治療の可変モル濃度(M)に対する、Z R 7 5 - 1 ( R b ポジティブ)細胞 (胸腺癌) ( 相対発光量 ( R L U ) によって計測されるように)の細胞増殖のグラフである。細胞増殖は、図 2 1 及び実施例 1 5 2 に記載されているように、C e l l T i t e r - G l o (登録商標)発光細胞生存率測定を用いて決定された。

【図 2 8】図 2 8 は、化合物 M M (表 1;丸)又は化合物 O O (表 1;正方形)による治療の可変モル濃度(M)に対する、Z R 7 5 - 1 ( R b ポジティブ)細胞 (胸腺癌) ( 相対発光量 ( R L U ) によって計測される)の細胞増殖のグラフである。細胞増殖は、図 2 1 及び実施例 1 5 2 に記載されているように、C e l l T i t e r - G l o (登録商標)発光細胞生存率測定を用いて決定された。

10

【図 2 9 A】図 2 9 A は、G 2 - M 期 (白抜き丸)、S 期 (三角形)及び G 0 - G 1 期 (正方形)におけるそれぞれの細胞のパーセンテージ、< 2 N (菱形)対 t H S 6 8 細胞中の化合物 T の濃度変化 ( n M ) のグラフである。C D K 4 / 6 - 依存的細胞系統 ( t H S 6 8 ) は、示された濃度の化合物 T で 2 4 時間治療された。化合物 T での治療の後、細胞サイクル分布のために細胞を採取し分析した。実施例 1 6 1 に記載されるように、t H S 6 8 細胞は、S 期における細胞数に対応する減少を伴うクリーンな G 1 期停止を示す。

【図 2 9 B】図 2 9 B は、t H S 6 8 細胞 ( C D K 4 / 6 依存的細胞系統)の数対細胞の D N A 含有率 (プロピジウム沃化物によって計測される)のグラフである。細胞を D M S O で 2 4 時間処理し、細胞サイクル分布のために採取し分析した。

20

【図 2 9 C】図 2 9 C は、W M 2 6 6 4 細胞 ( C D K 4 / 6 依存的細胞系統)の数対細胞の D N A 含有率 (プロピジウム沃化物によって計測される)のグラフである。細胞を D M S O で 2 4 時間処理し、細胞サイクル分布のために採取し分析した。

【図 2 9 D】図 2 9 D は、A 2 0 5 8 細胞 ( C D K 4 / 6 から独立した細胞系統)の数対細胞の D N A 含有率 (プロピジウム沃化物によって計測される)のグラフである。細胞を D M S O で 2 4 時間処理し、細胞サイクル分布のために採取し分析した。

【図 2 9 E】図 2 9 E は、化合物 T による処理後の、t H S 6 8 細胞 ( C D K 4 / 6 依存的細胞系統)の数対細胞の D N A 含有率 (プロピジウム沃化物によって計測される)のグラフである。細胞は、化合物 T ( 3 0 0 n M ) で 2 4 時間処理され、細胞サイクル分布のために採取し分析した。実施例 1 6 1 に記載されるように、化合物 T による t H S 6 8 細胞の処置は、S 期ピーク (矢印によって示される)の損失を与える。

30

【図 2 9 F】図 2 9 F は、化合物 T による処理後の、W M 2 6 6 4 細胞 ( C D K 4 / 6 依存的細胞系統)の数対細胞の D N A 含有率 (プロピジウム沃化物によって計測される)のグラフである。細胞は、化合物 T ( 3 0 0 n M ) で 2 4 時間処理され、細胞サイクル分布のために採取し分析した。実施例 1 6 1 に記載されるように、化合物 T による W M 2 6 6 4 細胞の処置は、S 期ピーク (矢印によって示される)の損失を与える。

【図 2 9 G】図 2 9 G は、化合物 T による処理後の、A 2 0 5 8 細胞 ( C D K 4 / 6 から独立した細胞系統)の数対細胞の D N A 含有率 (プロピジウム沃化物によって計測される)のグラフである。細胞は、化合物 T ( 3 0 0 n M ) で 2 4 時間処理され、細胞サイクル分布のために採取し分析した。実施例 1 6 1 に記載されるように、化合物 T による A 2 0 5 8 細胞の処置は、S 期ピーク (矢印によって示される)の損失を与えない。

40

【図 3 0】図 3 0 は、化合物 T による処理後の、S e r 8 0 7 / 8 1 1 及び S e r 7 8 0 における R b のリン酸化レベルを示すウェスタンブロットである。C D K 4 / 6 - 依存的細胞系統 ( t H S 6 8 又は W M 2 6 6 4 ) 及び C D K 4 / 6 - 非依存的細胞系統 ( A 2 0 5 8 ) は、示した時間 ( 0 、 4 、 8 、 1 6 及び 2 4 時間)、化合物 T ( 3 0 0 n M ) で処理された。M A P K レベルは、タンパク質レベルに対するコントロールとして示される。処理に続いて、細胞は、ウェスタンブロット解析による R b - リン酸化のために採取され分析された。実施例 1 6 2 に記載されるように、化合物 T 処理は、C D K 4 / 6 - 依存的細胞系統 ( t H S 6 8 及び W M 2 6 6 4 ) 中における処理 1 6 時間後に開始する、R b - リン酸化の減少を招いたが、C D K 4 / 6 - 非依存的細胞系統 ( A 2 0 5 8 ) ではそうならなかった。

50

## 【発明を実施するための形態】

## 【0075】

改良された化合物、方法及び組成物は、被験体（典型的にはヒト）におけるCDK4/6成長停止による造血幹細胞及び/又は前駆細胞（HSPC）等のCDK4/6複製依存的正常細胞への有害作用を最小化又は低減する、選択されたRbポジティブ癌の治療のための化学療法剤として提供される。

## 【0076】

## 定義

特に明記しない限り、明細書及び特許請求の範囲を含む本出願に用いられる以下の用語は、以下の定義を有する。

明細書及び添付の特許請求の範囲にて用いられているように、文脈が明らかに指図しない限り、単数形「an」及び「the」は複数指示物を含む。

## 【0077】

標準化学物質用語の定義は、Carey and Sundberg (2007) Advanced Organic chemistry 5<sup>th</sup> Ed. Vols. A and B, Springer Science+Business Media LLC, New Yorkを含む参考図書の中に見出されてもよい。

## 【0078】

本発明の実施には、特に明記しない限り、有機合成化学、質量分析、クロマトグラフィーの準備及び分析法、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術及び薬理学といった従来法を用いることにする。

## 【0079】

有機化学の従来法は、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6<sup>th</sup> edition M.B. Smith and J. March, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2007に含まれるそれらを含む。

## 【0080】

「アルキル」という用語は、単独で又は「ハロアルキル」及び「アルキルアミノ」等の他の用語と共に用いられる場合、1～約12個の炭素原子を有する直鎖又は分枝のラジカルを含む。

「低級アルキル」ラジカルは、1～約6個の炭素原子を有する。

このラジカルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル等が挙げられる。

## 【0081】

用語「アルキレン」は、架橋二価直鎖及び分枝のアルキルラジカルを含む。

その例としては、プロピレンで、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン等を含む。

## 【0082】

用語「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する炭素数2～約12の直鎖又は分枝のラジカルを含む。

「低級アルケニル」ラジカルは、2～約6個の炭素原子を有している。

アルケニルラジカルの例としては、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニル及び4-メチルブテニルが挙げられる。

## 【0083】

用語「アルケニル」及び「低級アルケニル」は、「シス」及び「トランス」配向又は代替的には「E」及び「Z」配向を有するラジカルを含む。

## 【0084】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、かつ、2～約12個の炭素原子を有する直鎖又は分枝のラジカルを意味する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 5 】

「低級アルキニル」ラジカルは、2～約6個の炭素原子を有する。

このラジカルの例としては、プロパルギル、ブチニル等が挙げられる。

アルキル、アルケニル及びアルキニルラジカルは、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ等。の1つ以上の官能基で任意に置換されてもよい。

## 【 0 0 8 6 】

用語「アルキルアミノ」は、「N-アルキルアミノ」及び「N,N-ジアルキルアミノ」を含み、ここでは、アミノ基は、1つのアルキルラジカル、及び2つのアルキルラジカルで、それぞれ独立して置換される。

10

## 【 0 0 8 7 】

「低級アルキルアミノ」ラジカルは、窒素原子に結合される炭素数1～6の1、2アルキルラジカルを有する。

適切なアルキルアミノラジカルとしては、N-メチルアミノ等のモノ又はジアルキルアミノ、N-エチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ等が挙げられる。

「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子のようなハロゲンを意味する。

## 【 0 0 8 8 】

用語「ハロアルキル」は、アルキル炭素原子の任意の1つ以上が、上述のように1つ以上のハロで置換されるラジカルを含む。

20

その例としては、モノハロアルキル、ジハロアルキル)及びパーハロアルキルを含むポリハロアルキルラジカルを含む。

## 【 0 0 8 9 】

モノハロアルキルラジカルは、一例として、ラジカル内にヨウ化、プロモ、クロル又はフルオロ原子を有していてもよい。

ジハロ及びポリハロアルキルラジカルは、同じハロ原子の二つ以上又は異なるハロラジカルの組合せを有していてもよい。

## 【 0 0 9 0 】

「低級ハロアルキル」は、1-6個の炭素原子を有するラジカルを含む。ハロアルキルラジカルの例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられる。

30

## 【 0 0 9 1 】

「パーフルオロアルキル」は、フルオロ原子で置換される全ての水素原子を有するアルキルラジカルを意味する。

その例としては、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルが挙げられる。

## 【 0 0 9 2 】

「アリール」という用語は、単独あるいは併用で、1個又は2個の環を含む炭素環式の芳香族系を意味し、これら環は、融合により互いに結合されてもよい。

40

## 【 0 0 9 3 】

用語「アリール」は、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル及びインドニル等の芳香族ラジカルを含む。

さらなる好ましいアリールは、フェニルである。

## 【 0 0 9 4 】

前記「アリール」基は、低級アルキル、ヒドロキシル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アルコキシ、低級アルキルアミノ等の置換基を1つ以上有してもよい。

アリール基は、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ等の官能基1つ以上で任意に置換されてもよい。

## 【 0 0 9 5 】

50

「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクロ」という用語は、飽和及び部分飽和異種原子含有環ラジカルを含み、この異種原子は、窒素、硫黄及び酸素から選択されてもよい。

ヘテロシクロ環は、単環 6 ～ 8 員環ならびに 5 ～ 16 員二環式環構造を含む（架橋融合及びスピロ融合二環式環構造を含んでもよい）。

それは、-O-O-、-O-S-又は-S-S-部分を有する環を含まない。

【0096】

前記「ヘテロシクリル」基は、ヒドロキシル、Boc、ハロ、ハロアルキル、シアノ、低級アルキル、低級アラルキル、オキソ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ等の、1 ～ 3 個の置換基を有してもよい。

【0097】

飽和ヘテロシクロ基の例としては、1 ～ 4 個の窒素原子を含む飽和 3 -、6 - 員ヘテロ単環基 [例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル]、1 ～ 2 個の酸素原子及び 1 ～ 3 個の窒素原子を含む飽和 3 ～ 6 員ヘテロ単環基 [例えばモルホリニル]、1 ～ 2 つの硫黄原子及び 1 ～ 3 つの窒素原子を含んでいる飽和 3 ～ 6 員を有するヘテロ単環基 [例えばチアゾリジニル] を挙げることができる。

【0098】

部分飽和ヘテロシクリルラジカルの例としては、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル、ジヒドロチアゾリル等が挙げられる。

部分的に飽和及び飽和ヘテロシクロ基の特定の例としては、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、ジヒドロチエニル、2、3-ジヒドロベンゾ [1、4] ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1、2-ジヒドロキノリル、1、2、3、4-テトラヒドロ-イソキノリル、1、2、3、4-テトラヒドロ-キノリル、2、3、4、4a、9、9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザ-フルオレニル、5、6、7-トリヒドロ-、2、4--トリアゾロ [3、4-a] イソキノリル、3、4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1、4] オキサゾリル、ベンゾ [1、4] ジオキサニル、2、3-ジヒドロ-1H-1'-ベンゾ [d] イソチアゾール-6-イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル及びジヒドロチアゾリル等が挙げられる。

【0099】

また、ヘテロシクロ基は、ラジカルを含んでおり、その場合、ヘテロシクロラジカルは、芳香属炭化水素基と融合/縮合され、1 ～ 5 個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロシクロ基、たとえば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル [例えば、テトラゾロ [1、5-b] ピリダジニル]; 1 ～ 2 個の酸素原子及び 1 ～ 3 個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロシクロ基 [例えばベンゾオキサゾリル (ベンゾキサジアゾリル)]; 1 ～ 2 個の硫黄原子及び 1 ～ 3 個の窒素原子を含む不飽和縮合ヘテロシクロ基 [例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル]; 及び 1 ～ 2 個の酸素又は硫黄原子を含む飽和、部分的に不飽和及び不飽和縮合ヘテロシクロ基 [例えばベンゾフリル、ベンゾチエニル、ジオキシニル 2、3-ジヒドロベンゾ [1、4] 及びジヒドロベンゾフリル] が挙げられる。

【0100】

用語「ヘテロアリール」は、基 O、N 及び S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を含むアリール環系を意味し、環の窒素及び硫黄原子は任意に酸化され窒素原子は任意に四級化される。その例としては、1 ～ 4 個の窒素原子を含む不飽和 5 ～ 6 員ヘテロモノシクリル基、たとえば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル [例えば、4H-1、2、4-トリアゾリル、1H-1、2、3-トリアゾリル、2H-1、2、3-トリアゾリル]、酸素原子を含む不飽和 5 ～ 6 員ヘテロ単環基、たとえば、ピラニル、2-フリル、3-フリル等、硫黄原子を含む不飽和 5 ～ 6 員ヘテロ単環基、たとえば、2-チエニル、3-チ

10

20

30

40

50

エニル等; 1 ~ 2 個の酸素原子及び 1 ~ 3 個の窒素原子を含む不飽和 5 ~ 6 員ヘテロ単環基、たとえば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル [ 例えば、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル ]、1 ~ 2 個の硫黄原子及び 1 ~ 3 個の窒素原子を含む不飽和 5 ~ 6 員ヘテロ単環基、たとえば、チアゾリル、チアジアゾリル [ 例えば、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル ] を挙げることができる。

用語「ヘテロアリアルキル」は、ヘテロアリアル基で置換されるアルキルラジカルのことを意味する。その例としては、ピリジルメチル及びチエニルエチルが挙げられる。

#### 【0101】

「スルホニル」という用語は、単独で用いられるか、又は、たとえばアルキルスルホニルなど、他の用語に関連づけられるかどうかにかかわらず、それぞれ二価のラジカル-S O<sub>2</sub>-を意味する。

10

#### 【0102】

用語「カルボキシ」又は「カルボキシル」は、単独で用いられるか、又は、たとえば「カルボキシアリル」など、他の用語に関連づけられるかどうかにかかわらず、-C(O)-OHを意味する。

「カルボニル」という用語は、単独で用いられるか、又は、たとえば「アミノカルボニル」など、他の用語に関連づけられるかどうかにかかわらず、-C(O)-を意味する。

用語「アミノカルボニル」は、式-C(O)-NH<sub>2</sub>のアミド基を意味する。

#### 【0103】

20

用語「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロシクロ置換アルキルラジカルを含む。

その例としては、ピペリジルメチル及びモルホリニルエチルが挙げられる。

#### 【0104】

用語「アリアルキル」には、アリアル置換アルキルラジカルが含まれる。

その例としては、ベンジル、ジフェニルメチル及びフェニルエチルが挙げられる。

前記アリアルキルにおけるアリアルは、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル及びハロアルコキシでさらに置換されてもよい。

#### 【0105】

用語「シクロアルキル」は、炭素数 3 ~ 10 の飽和炭素環基を含む。

低級シクロアルキル基は、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環を含む。

30

その例としては、シクロペンチル、シクロプロピル及びシクロヘキシルが挙げられる。シクロアルキル基は、たとえばハロ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、ハロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロ等の 1 つ以上の官能基で任意に置換されてもよい。

#### 【0106】

用語「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル置換アルキルラジカルを含む。

「低級シクロアルキルアルキル」ラジカルは、1 ~ 6 つの炭素原子を有するアルキルラジカルに結合されるシクロアルキルラジカルである。

その例としては、シクロヘキシルメチルが挙げられる。

前記ラジカルにおけるシクロアルキルは、ハロ、アルキル、アルコキシ及びヒドロキシでさらに置換されてもよい。

40

#### 【0107】

用語「シクロアルケニル」は、「シクロアルキルジエニル」化合物を含む 1 つ以上の炭素 - 炭素二重結合を有する炭素環基を含む。

その例としては、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル及びシクロヘプタジエニルが挙げられる。

#### 【0108】

用語「含む」とは、両端がオープンであることを意味し、指示要素を含むが他の要素を除外しないことが含まれる

ここで用いられる用語「オキソ」は、二重結合で結合される酸素原子を想定している。

50

ここで用いられる用語「ニトロ」は、 $-NO_2$ を想定する。

ここで用いられる用語「シアノ」は、 $-CN$ を想定する。

ここで用いられる例では、「プロドラッグ」という用語は、生体内でホストに投与された際に、ペARENTドラッグに変換される化合物を意味する。

【0109】

ここで用いられる例では、用語「ペARENTドラッグ」は、ここに記載されるいずれかの異常症を治療するために有用な、又は、ホスト、典型的にはヒトにおいて、ここに記載されるあらゆる生理学的又は病理学的異常症に関連して根底にある原因又は症状をコントロールする又は向上させるために有用な、本明細書に記載した化合物のいずれかのことを意味する。

10

【0110】

プロドラッグは、ペARENTドラッグの特性を改良する又はペARENTの製薬学上又は薬物動態上の特性を向上させることを含んだ、望ましい効果を達成するために、用いることができる。

全てここに含まれるとみなされるペARENTドラッグの、インヴィヴォ生成の条件を調節することに関しての選択を提供するような、プロドラッグストラテジーが存在する。

プロドラッグストラテジーの非限定的な例は、除去可能な基又は基の除去可能な部分の共有結合性結合を含み、たとえば、アシル化、リン酸化、ホスホニル化、アミド垂リン酸エステル誘導体、アミド化、低下、酸化処理、エステル化、アルキル化、他のカルボキシ誘導体、スルホキシ又はスルホン誘導体、カルボニル化又は無水物等である。

20

特に明記しない限り、明細書及び特許請求の範囲を通して、所与の化学式又は名前は、全ての光学異性体及び立体異性体、ならびにラセミ混合体を、これらの異性体及び混合物が存在する場合に、包摂するものとする。

【0111】

本発明は、Rbポジティブ増殖異常症の治療中におけるHSPC温存ストラテジーに関する。

従って、ここで用いられる例では、用語「HSPC」は、健康な造血幹細胞及び/又は造血前駆細胞を記載することを意味し、これは、関連した血液由来の病気に罹患したHSPC又は細胞と対照的である。

HSPCは、たとえば長期造血幹細胞(LT-HSC)及び短期造血幹細胞(ST-HSC)等の造血幹細胞と、多能性前駆細胞(MPP)一般の骨髓性前駆細胞(CMP)、一般のリンパ様前駆細胞(CLP)、顆粒球-単核細胞前駆細胞(GMP)及び巨核球赤血球前駆細胞(MEP)等を含む造血前駆細胞と、を含んでいる。

30

【0112】

ある実施形態では、CDK4/6-複製依存的正常細胞は、造血幹前駆細胞である。

ある実施形態では、CDK4/6-複製依存的正常細胞は、非造血組織、例えば非限定的な例としては、肝臓、腎臓、すい臓、脳、肺、副腎、腸、胃、皮膚、聴覚系、骨、膀胱、卵巣、子宮、睪丸、胆嚢、甲状腺、心臓、脾臓、血液血管、等の中の細胞であってもよい。

【0113】

40

ここに記載される化合物との関連で用いられる用語「選択的CDK4/6阻害物質」とは、標準リン酸化アッセイにおいて、CDK2と同じ程度に活性を抑制するために必要なIC<sub>50</sub>モル濃度の少なくとも約500倍、又は1000倍、又は1500倍、又は1800倍、又は2000倍未満のIC<sub>50</sub>モル濃度で、CDK4活性、CDK6活性、又はCDK4及びCDK6活性の両方を抑制する化合物を含む。

ここで用いられる例では、用語「化学療法剤」又は「化学療法用剤」とは、細胞増殖抑制性又は細胞毒性剤(すなわち化合物)により処理をして、好ましくない細胞、たとえば癌細胞等の成長又は増殖を低減する又は排除することをいう。

したがって、ここで用いられる例では、「化学療法剤」又は「化学療法用剤」は、増殖異常症、たとえば癌を治療するために用いられる細胞毒又は細胞増殖抑制性剤のことをい

50



う。

【 0 1 1 4 】

「 G 1 期停止を誘発する」とは、細胞サイクルの G 1 期にある細胞集団の相当な部分に対して、阻害剤化合物が休止状態を誘導することをいう。

「血液欠乏」とは、血液細胞系統計数の低下、又は、血球（すなわち、脊髄形成異常）及び／又はリンパ球（すなわち、リンパ球減少、循環リンパ球数、たとえば B 細胞及び T 細胞、の減少）の不十分な生成のことを意味する。

たとえば、貧血の形態での骨髄抑制、血小板数の低下（すなわち、血小板減少）、白血球数の低下（すなわち、白血球減少症）、又は顆粒球の低下（例えば、好中球減少症）として、血液欠乏が観察され得る。

10

【 0 1 1 5 】

「細胞サイクルへの同時発生的リエントリー」とは、C D K 4 / 6 阻害物質化合物の影響により G 1 期停止にある C D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞、たとえば H S P C が、化合物の影響の消失に対して、相対的に同じ総体的時間枠内に又は相対的に同じ速度で細胞サイクルにリエントリーすることを意味する。

これに対して、「細胞サイクルへの非同時性のリエントリー」とは、C D K 4 / 6 阻害物質化合物の影響のために G 1 期停止にある正常細胞、たとえば H S P C が、P D 0 3 3 2 9 9 1 等の化合物の影響の消失に対して、比較的異なる総体的な時間枠内に又は比較的異なる速度でリエントリーすることを意味する。

【 0 1 1 6 】

20

「オフサイクル」又は「ドラッグホリデイ」とは、被検者が化学療法剤に投与されない又は露出されない期間のことを意味する。

たとえば、被検者が 2 1 日間連続で化学療法剤を投与されそして 7 日間化学療法剤を投与されないという治療計画において、この計画が何度も繰り返される場合、非投与の期間である 7 日は、「オフサイクル」又は「ドラッグホリデイ」と考えられる。

オフターゲット及びドラッグホリデイとは、たとえば骨髄抑制等の有害な副作用のために、被検者にしばらく化学療法剤を投与しない治療計画中の中断のことを指してもよい。治療される被検者は、典型的にはヒト被検者であるが、ここに記載される方法は、他の動物、例えば哺乳類及び脊椎動物種、に関して有効であることが理解されよう。

【 0 1 1 7 】

30

より詳しくは、被検者という用語は、臨床前試験に用いられるそれら等のアッセイに用いられる動物を含むことができ、これには、非限定的に、マウス、ネズミ、猿、犬、ブタ及びウサギを含み、さらに、ならびに家畜化された豚（ピッグ及びホッグ）、反芻類、ウマ、家禽、ネコ、ウシ、ネズミ、イヌ等を含む。

【 0 1 1 8 】

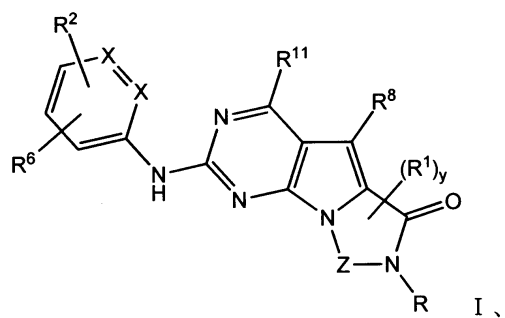
活性化化合物

一実施形態では、本発明は、式 I、I I、I I I、I V 又は V の化合物、又は、その薬理的に許容される塩、又は、これらの化合物の使用に関し：

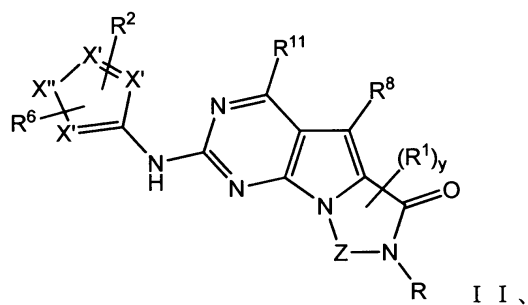
40

50

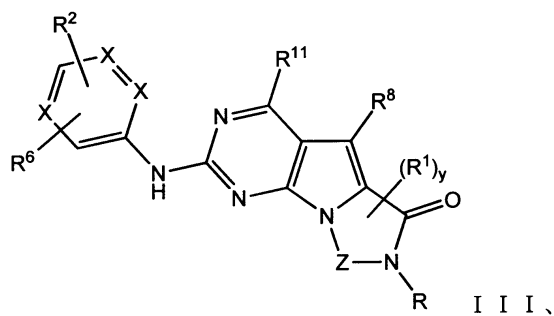
## 【化 1】



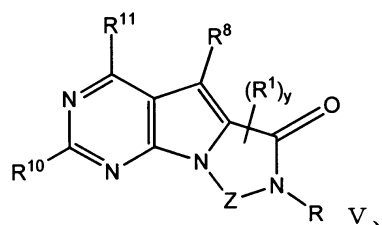
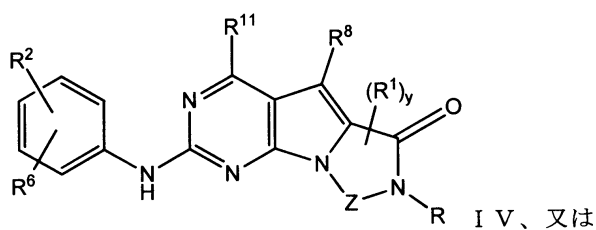
10



20



30



40

式中、Zは、 $-(CH_2)_x-$  [式中、xは1、2、3、又は4である]、または $-O-(CH_2)_z-$  [式中、zは2、3又は4である]であり；

各Xは、独立してCH又はNであり；

各X'は、独立してCH又はNであり；

X''は、独立して $C_2H_5$ 又はNHであり、構成部分が安定5員環となるよう配置され；

R、R<sup>8</sup>及びR<sup>11</sup>は、独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>のアルキル又はハロアルキル、シクロアルキル、又は、N、O又はSから選択される1つ以上のヘテロ原子を含んだシクロアルキル； $-(アルキレン)_m-C_3-C_8$ シクロアルキル、 $-(アルキレン)_m$ -アール、-

50

(アルキレン)<sub>m</sub>、-ヘテロシクロ、-(アルキレン)<sub>m</sub>-ヘテロアリール、-(アルキレン)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>；-(アルキレン)<sub>m</sub>-O-R<sup>5</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-S(O)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>、又は-(アルキレン)<sub>m</sub>-S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>であり、これらのいずれも、電子価的に許される1つ以上のR基で任意に独立に置換されてもよく、同じ又は隣接した原子に結合した2つのR<sup>x</sup>基は任意に組み合わせられて環を形成してもよく；

各R<sup>1</sup>は独立して、アリール、アルキル、シクロアルキル又はハロアルキルであり、前記アルキル、シクロアルキル及びハロアルキル基の各々は、鎖中の炭素の代わりに任意にO又はNヘテロ原子を含んでもよく、隣接した環原子又は同じ環原子の2つのR<sup>1</sup>は、それらが結合する環原子と共に、任意に3-8員環を形成してもよく；

10

yは、0、1、2、3又は4であり；

R<sup>2</sup>は、-(アルキレン)<sub>m</sub>-ヘテロシクロ、-(アルキレン)<sub>m</sub>-ヘテロアリール、-(アルキレン)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>；-(アルキレン)<sub>m</sub>-C(O)-O-アルキル；-(アルキレン)<sub>m</sub>-O-R<sup>5</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-S(O)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>、又は-(アルキレン)<sub>m</sub>-S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>であり、これらのいずれも、電子価的に許される1つ以上のR<sup>x</sup>基で任意に独立して置換されてもよく、同じ又は隣接した原子に結合した2つのR<sup>x</sup>基は、任意に組み合わせられて環を形成してもよく、

mは0又は1、nは0、1又は2であり；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はその発生毎に、独立して、

20

(i)水素、又は

(ii)アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキルであり、これらのいずれも、電子価的に許される1つ以上のR<sup>x</sup>基で任意に独立して置換されてもよく、同じ又は隣接した原子に結合した2つのR<sup>x</sup>基は、任意に組み合わせられて環を形成してもよく、又は、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それらが結合する窒素原子と共に組み合わせられて、電子価的に許される1つ以上のR<sup>x</sup>基で任意に独立して置換されてもよいヘテロシクロ環を形成してもよく、同じ又は隣接した原子に結合した2つのR<sup>x</sup>基は、任意に組み合わせられて環を形成してもよく、

30

R<sup>5</sup>及びR<sup>5\*</sup>はその発生毎に、独立して、

(i)水素、又は

(ii)アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキルであり、これらのいずれも、電子価的に許される1つ以上のR<sup>x</sup>基で任意に独立して置換されてもよく；

R<sup>x</sup>は、その発生毎に独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、-(アルキレン)<sub>m</sub>-OR<sup>5</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-O-アルキレン-OR<sup>5</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-S(O)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-CN、-(アルキレン)<sub>m</sub>-C(O)-R<sup>5</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-C(S)-R<sup>5</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-C(O)-OR<sup>5</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-O-C(O)-R<sup>5</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-C(S)-OR<sup>5</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-C(O)-(アルキレン)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-C(S)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(S)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-R<sup>5</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(S)-R<sup>5</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-O-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-O-C(S)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>、-(アルキレン)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)

40

50

-  $\text{SO}_2 - \text{NR}^3 \text{R}^4$ 、- (アルキレン) $_m - \text{N}(\text{R}^3) - \text{C}(\text{O}) - \text{OR}^5$ 、- (アルキレン) $_m - \text{N}(\text{R}^3) - \text{C}(\text{S}) - \text{OR}^5$ 、又は- (アルキレン) $_m - \text{N}(\text{R}^3) - \text{SO}_2 - \text{R}^5$ であり；ここで、前記アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、- (アルキレン) $_m - \text{CN}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{OR}^{5*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{S}(\text{O})_n - \text{R}^{5*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^{5*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{C}(=\text{S})\text{R}^{5*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{C}(=\text{O})\text{OR}^{5*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{OC}(=\text{O})\text{R}^{5*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{C}(\text{S}) - \text{OR}^{5*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{C}(\text{S}) - \text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{N}(\text{R}^{3*}) - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{N}(\text{R}^{3*}) - \text{C}(\text{S}) - \text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{N}(\text{R}^{3*}) - \text{C}(\text{O}) - \text{R}^{5*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{N}(\text{R}^{3*}) - \text{C}(\text{S}) - \text{R}^{5*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{O} - \text{C}(\text{S}) - \text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{SO}_2 - \text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{N}(\text{R}^{3*}) - \text{SO}_2 \text{R}^{5*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{N}(\text{R}^{3*}) - \text{SO}_2 \text{NR}^{3*} \text{R}^{4*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{N}(\text{R}^{3*}) - \text{C}(\text{O}) - \text{OR}^{5*}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{N}(\text{R}^{3*}) - \text{C}(\text{S}) - \text{OR}^{5*}$ 、又は- (アルキレン) $_m - \text{N}(\text{R}^{3*}) - \text{SO}_2 \text{R}^{5*}$ 、の1つ以上でさらに独立して置換されてもよく；

10

$n$  は、0、1又は2であり、 $m$  は0又は1であり；

20

$\text{R}^{3*}$  及び  $\text{R}^{4*}$  は、その発生毎に、独立して、

(i) 水素、又は

(ii) アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル又はヘテロアリールアルキルであって、これらのいずれも、電子価的に許される1つ以上の $\text{R}^x$ 基で任意に独立して置換されてもよく、又は

$\text{R}^{3*}$  及び  $\text{R}^{4*}$  は、それらが結合する窒素原子と共に組み合わせられて、電子価的に許される1つ以上の $\text{R}^x$ 基で任意に独立して置換されてもよいヘテロシクロ環を形成してもよく；

$\text{R}^6$  はH又は低級アルキル、- (アルキレン) $_m - \text{ヘテロシクロ}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{ヘテロアリール}$ 、- (アルキレン) $_m - \text{NR}^3 \text{R}^4$ 、- (アルキレン) $_m - \text{C}(\text{O}) - \text{NR}^3 \text{R}^4$ 、- (アルキレン) $_m - \text{O} - \text{R}^5$ 、- (アルキレン) $_m - \text{S}(\text{O})_n - \text{R}^5$ 、又は- (アルキレン) $_m - \text{S}(\text{O})_n - \text{NR}^3 \text{R}^4$ であり、これらのいずれも、電子価的に許される1つ以上の $\text{R}^x$ 基で任意に独立して置換されてもよく、同じ又は隣接した原子に結合した2つの $\text{R}^x$ 基は任意に組み合わせられて環を形成してもよく、

30

$\text{R}^{10}$  は

(i)  $\text{NHR}^A$  であり、

ここで、 $\text{R}^A$  は非置換又は置換 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、シクロアルキルアルキル、又は、-  $\text{TT} - \text{RR}$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ シクロアルキル、又は、N、O及びSから選択されるヘテロ原子を1つ以上含むシクロアルキルであり；

40

$\text{TT}$  は、非置換又は置換 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル又は $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキルリンカーであり；そして、

$\text{RR}$  はヒドロキシル、非置換又は置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、アミノ、非置換又は置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルアミノ、非置換又は置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルアミノ、非置換又は置換 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、1又は2個の5員又は6員環及びN、O及びSから選択される1 - 4個のヘテロ原子を含む非置換又は置換ヘテロアリール、非置換又は置換 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ 炭素環、又は、1又は2個の5員又は6員環及びN、O及びSから選択される1 - 4個のヘテロ原子を含む非置換又は置換ヘテロ環であり；又は

(ii) -  $\text{C}(\text{O}) - \text{R}^{12}$  又は -  $\text{C}(\text{O})\text{O} - \text{R}^{13}$ 、ここで、 $\text{R}^{12}$  は $\text{NHR}^A$  又は $\text{R}^A$  であり、 $\text{R}^{13}$  は $\text{R}^A$  であり；又はその薬理的に許容される塩、プロドラッグ又はア

50

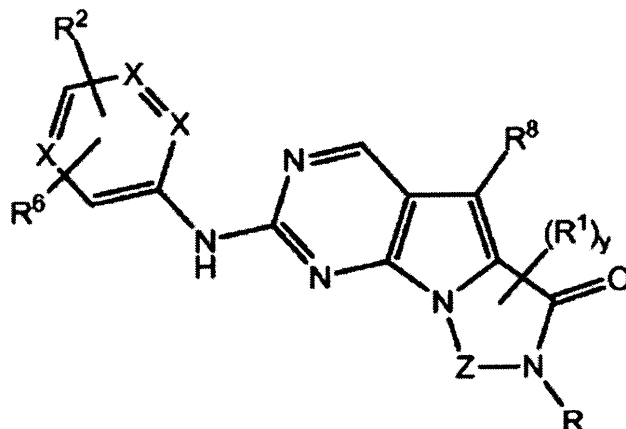
イソトープ変種、たとえば、一部又は全部に重水素を導入した形態である。

【0119】

ある態様では、化合物は式 I 又は式 I I であり、 $R^6$  は不在である。

ある態様では、化合物は、式 I I I であり：

【化2】



10

変種は、式 I および I I の化合物及びその薬理的に許容される塩と定義される。

20

ある態様では、 $R^x$  は、さらに置換されない。

ある態様では、 $R^2$  は、- (アルキレン) $_m$ -ヘテロシクロ、- (アルキレン) $_m$ -ヘテロアリール、- (アルキレン) $_m$ -NR $^3$ R $^4$ 、- (アルキレン) $_m$ -C(O)-NR $^3$ R $^4$  であり、- (アルキレン) $_m$ -O-R $^5$  - (アルキレン) $_m$ -S(O) $_n$ -R $^5$  又は - (アルキレン) $_m$ -S(O) $_n$ -NR $^3$ R $^4$  のいずれも、電子価的に許される 1 つ以上の  $R^x$  基で任意に独立して置換されてもよく、同じ又は隣接した原子に結合した 2 つの  $R^x$  基は任意に組み合わせられて環を形成してもよく、

$m$  は 0 又は 1、 $n$  は 0、1 又は 2 である。

ある態様では、 $R^8$  は、水素又は C $_1$ -C $_3$  アルキルである。ある態様では、 $R$  は、水素又は C $_1$ -C $_3$  アルキルである。

30

ある態様では、 $R^2$  は、- (アルキレン) $_m$ -ヘテロシクロ、- (アルキレン) $_m$ -NR $^3$ R $^4$ 、- (アルキレン) $_m$ -C(O)-NR $^3$ R $^4$ 、- (アルキレン) $_m$ -C(O)-O-アルキル又は - (アルキレン) $_m$ -OR $^5$  であり、これらのいずれも、電子価的に許される 1 つ以上の  $R^x$  基で任意に独立して置換されてもよく、同じ又は隣接した原子に結合した 2 つの  $R^x$  基は任意に組み合わせられて環を形成してもよい。

ある態様では、 $R^2$  は、- (アルキレン) $_m$ -ヘテロシクロ、- (アルキレン) $_m$ -NR $^3$ R $^4$ 、- (アルキレン) $_m$ -C(O)-NR $^3$ R $^4$ 、- (アルキレン) $_m$ -C(O)-O-アルキル又は - (アルキレン) $_m$ -OR $^5$  であり、さらなる置換はない。ある態様では、 $R^2$  における  $m$  は、1 である。

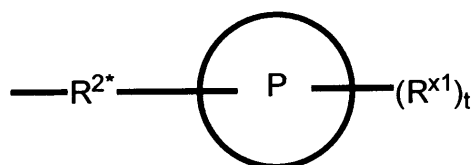
更なる態様では、 $R^2$  のアルキレンは、メチレン基である。

40

【0120】

ある態様では、 $R^2$  は、以下の通りである：

【化3】



50

$R^{2*}$ は、結合、アルキレン、 $-(\text{アルキレン})_m-O-(\text{アルキレン})_m-$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(O)-(\text{アルキレン})_m-$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-S(O)_2-(\text{アルキレン})_m-$ 及び $-(\text{アルキレン})_m-NH-(\text{アルキレン})_m-$ であり、ここで、各 $m$ は、独立して0又は1であり；

$P$ は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり；

各 $R^{x1}$ は、独立して、 $-(\text{アルキレン})_m-(C(O))_m-(\text{アルキレン})_m-(N(R^n))_m-(\text{アルキル})_m$ 、ここで各 $m$ は、独立して0又は1であるが、少なくとも一つの $m$ は1、 $-(C(O))-O$ -アルキル、 $-(\text{アルキレン})_m$ -シクロアルキル、ここで $m$ は0又は1、 $-N(R^n)$ -シクロアルキル、 $-C(O)$ -シクロアルキル、 $-(\text{アルキレン})_m$ -ヘテロシクリル、ここで $m$ は0又は1、又は、 $-N(R^n)$ -ヘテロシクリル、 $-C(O)$ -ヘテロシクリル、 $-S(O)_2-(\text{アルキレン})_m$ 、ここで $m$ は、1又は2であり、ここで、 $R^n$ は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり、そして、

2個の $R^{x1}$ は、 $P$ に結合する原子（これは同じ原子でもよい）と共に、環を形成することができ； $t$ は、0、1又は2である。

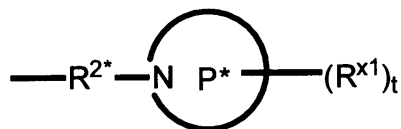
ある態様では、各 $R^{x1}$ は、非置換のアルキル、ハロゲン又はヒドロキシによって任意に置換されるのみである。

ある態様では、 $R^{x1}$ は、水素又は非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルである。ある態様では、少なくとも1つの $R^{x1}$ は、 $-(\text{アルキレン})_m$ -ヘテロシクリルであり、ここで、 $m$ は0又は1である。

【0121】

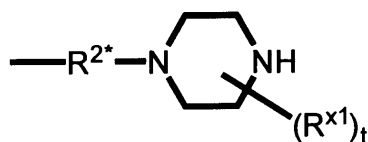
ある態様では、 $R^2$ は：

【化4】



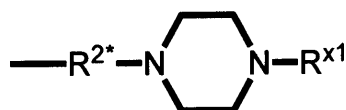
ここで、 $P^*$ は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基である。ある態様では、 $R^2$ は：

【化5】



ある態様では、 $R^2$ は：

【化6】



ある態様では、 $R^2$ は：

10

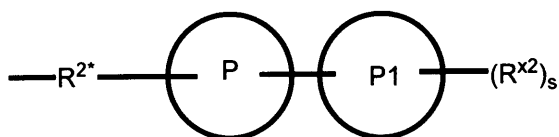
20

30

40

50

## 【化 7】



ここで、

$R^{2*}$ は、結合、アルキレン、 $-(\text{アルキレン})_m-O-(\text{アルキレン})_m-$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-C(O)-(\text{アルキレン})_m-$ 、 $-(\text{アルキレン})_m-S(O)_2-(\text{アルキレン})_m-$ 及び $-(\text{アルキレン})_m-NH-(\text{アルキレン})_m-$ であり、ここで、各 $m$ は、独立して0又は1であり；

10

$P$ は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり；

$P1$ は、4員又は6員の単環式飽和ヘテロシクリル基であり；

各 $R^{x2}$ は、独立して水素又はアルキルであり；

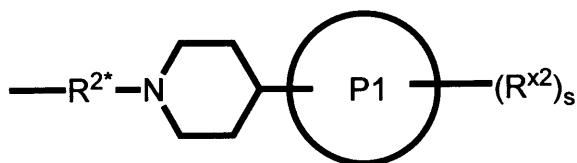
$s$ は0、1又は2である。

## 【0122】

ある態様では、 $R^2$ は：

## 【化 8】

20



ある態様では、 $P1$ は、少なくとも1つの窒素を含む。

ある態様では、前述の全ての態様における $R^{2*}$ のあらゆるアルキレンは、さらに置換されない。

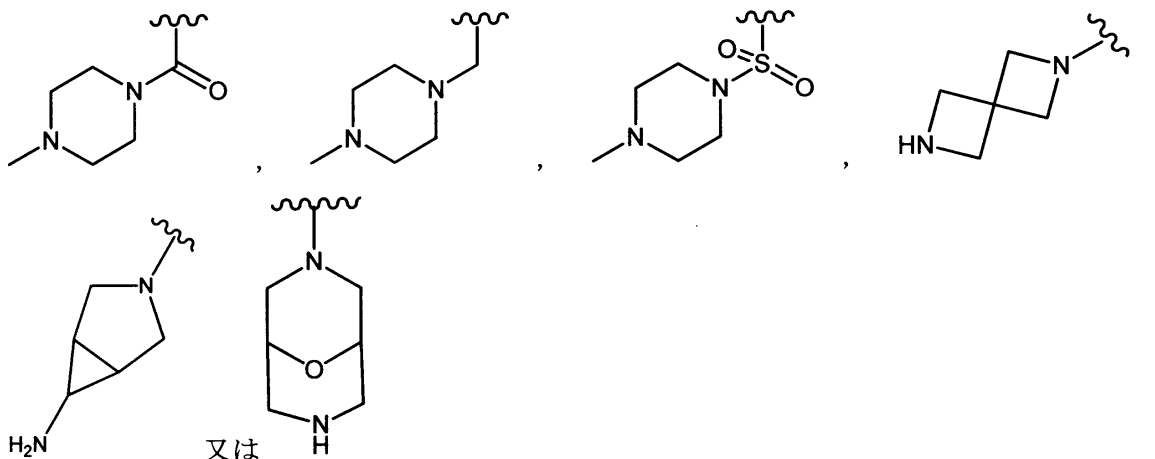
30

ある態様では、 $R^2$ は、図13-15に示される構造から選択される。

## 【0123】

ある態様では、 $R^2$ は：

## 【化 9】



40

である。

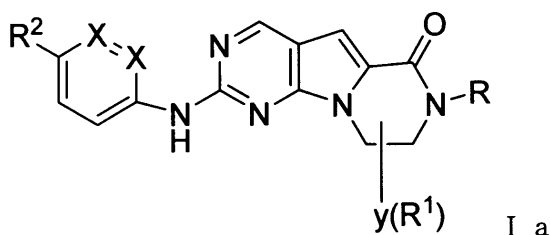
## 【0124】

50

ある態様では、化合物は、一般式 I を有し、より具体的には図 16 ~ 20 の一般構造の一つを有し、そこでは変数はあらかじめ定義されている通りである。

ある態様では、化合物は、一般式 I a を有する：

【化 10】



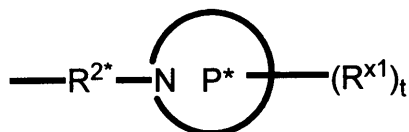
10

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R$  及び  $y$  は、あらかじめ定義されている通りである。ある実施形態では、化合物は式 I a を有し、 $R$  はアルキルである。

ある実施形態では、化合物は式 I a を有し、 $R$  は H である。

ある実施形態では、化合物は、式 I a を有し、 $R^2$  は：

【化 11】

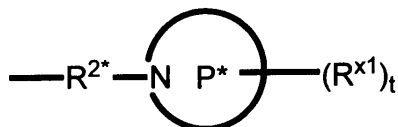


20

ここで、 $P^*$  は、4 員 ~ 8 員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、 $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  及び  $t$  は、あらかじめ定義されている通りである。

ある実施形態では、化合物は式 I a を有し、 $R^2$  は：

【化 12】



30

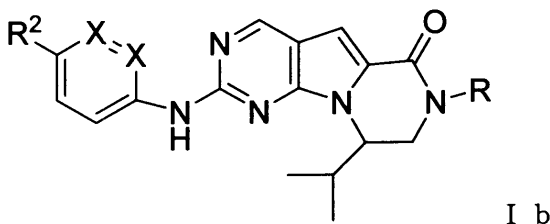
ここで、 $P^*$  は、4 員 ~ 8 員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、

$R^{x1}$  は、水素又は非置換の  $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、及び  $R^{2*}$  は、あらかじめ定義されている通りである。

【0125】

ある実施形態では、化合物は、式 I b を有する：

【化 13】



40

ここで、 $R^2$  及び  $R$  は、あらかじめ定義されている通りである。

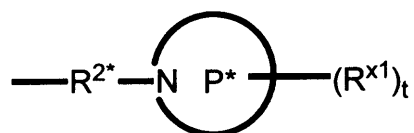
ある実施形態では、化合物は式 I b を有し、 $R$  はアルキルである。

ある実施形態では、化合物は式 I b を有し、 $R$  は H である。

50



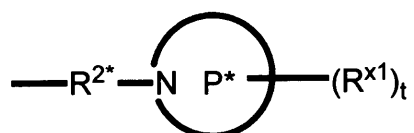
ある実施形態では、化合物は、式 I b を有し、 $R^{2*}$  は：  
【化 1 4】



ここで、 $P^*$  は、4 員～8 員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、 $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  及び  $t$  は、あらかじめ定義されている通りである。

10

ある実施形態では、化合物は、式 I b を有し、 $R^{2*}$  は：  
【化 1 5】



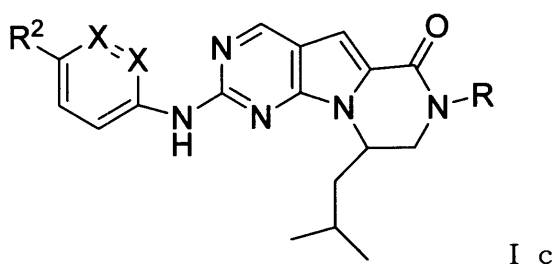
ここで、 $P^*$  は、4 員～8 員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、 $R^{x1}$  は、水素又は C 1～C 4 アルキルであり、 $R^{2*}$  はあらかじめ定義されている通りである。

20

【0 1 2 6】

ある実施形態では、化合物は、式 I c を有する：

【化 1 6】



30

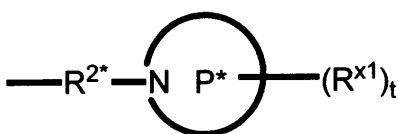
ここで、 $R^{2*}$  及び  $R$  は、あらかじめ定義されているものである。

ある実施形態では、化合物は式 I c を有し、 $R$  はアルキルである。

ある実施形態では、化合物は式 I c を有し、 $R$  は H である。

ある実施形態では、化合物は式 I c を有し、 $R^{2*}$  は：

【化 1 7】



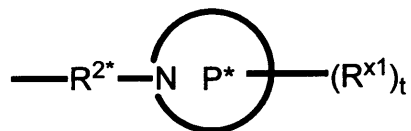
40

ここで、 $P^*$  は、4 員～8 員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、 $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  及び  $t$  は、あらかじめ定義されている通りである。

ある実施形態では、化合物は式 I c を有し、 $R^{2*}$  は：

50

【化 1 8】



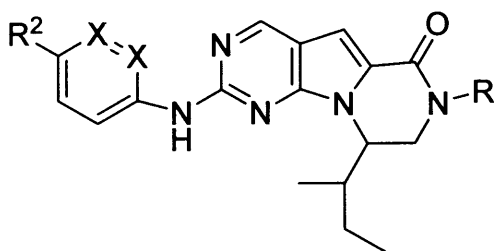
ここで、P<sup>\*</sup>は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>x1</sup>は、水素又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sup>2\*</sup>はあらかじめ定義されている通りである。

【0127】

10

ある実施形態では、化合物は、式 I d を有する：

【化 1 9】



I d

20

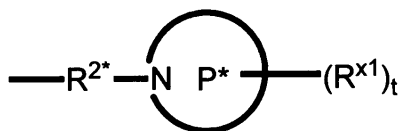
ここで、R<sup>2</sup>及びRは、あらかじめ定義されている通りである。

ある実施形態では、化合物は式 I d を有し、Rはアルキルである。

ある実施形態では、化合物は式 I d を有し、RはHである。

ある実施形態では、化合物は、式 I d を有し、R<sup>2</sup>は：

【化 2 0】

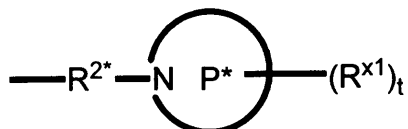


30

ここで、P<sup>\*</sup>は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>2\*</sup>、R<sup>x1</sup>及びtは、あらかじめ定義されている通りである。

ある実施形態では、化合物は、式 I d を有し、R<sup>2</sup>は：

【化 2 1】



40

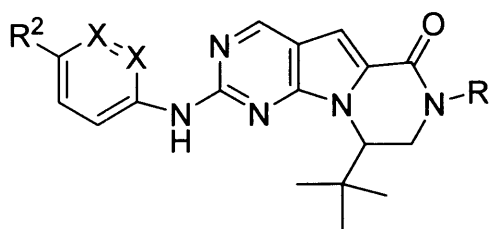
ここで、P<sup>\*</sup>は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>x1</sup>は、水素又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sup>2\*</sup>は、あらかじめ定義されているものである。

【0128】

ある実施形態では、化合物は、式 I e を有する：

50

【化 2 2】



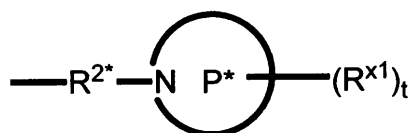
10

ある実施形態では、化合物は式 I e を有し、R はアルキルである。

ある実施形態では、化合物は式 I e を有し、R は H である。

ある実施形態では、化合物は式 I e を有し、R<sup>2</sup> は：

【化 2 3】

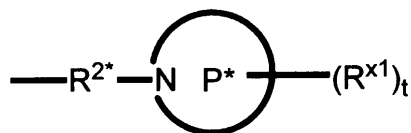


20

ここで、P\* は、4 員～8 員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>2\*</sup>、R<sup>x1</sup> 及び t は、あらかじめ定義されている通りである。

ある実施形態では、化合物は式 I e を有し、R<sup>2</sup> は：

【化 2 4】



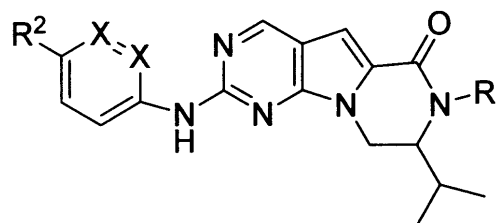
30

ここで、P\* は、4 員～8 員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>x1</sup> は水素又は C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキルであり、R<sup>2\*</sup> はあらかじめ定義されている通りである。

【0 1 2 9】

ある実施形態では、化合物は、式 I f を有する：

【化 2 5】



40

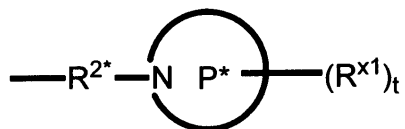
ある実施形態では、化合物は式 I f を有し、R はアルキルである。

ある実施形態では、化合物は式 I f を有し、R は H である。

ある実施形態では、化合物は式 I f を有し、R<sup>2</sup> は：

50

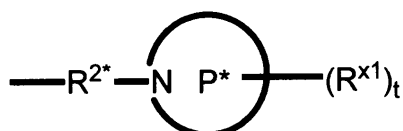
【化 2 6】



ここで、P\*は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>2\*</sup>、R<sup>x1</sup>及びtは、あらかじめ定義されている通りである。

ある実施形態では、化合物は式 I f を有し、R<sup>2</sup>は：

【化 2 7】

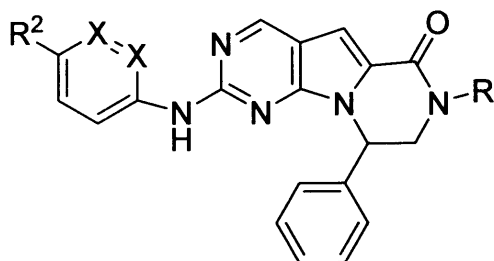


ここで、P\*は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>x1</sup>は水素又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sup>2\*</sup>はあらかじめ定義されている通りである。

【0 1 3 0】

ある実施形態では、化合物は、式 I g を有する：

【化 2 8】

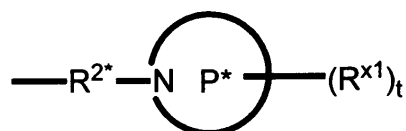


ある実施形態では、化合物は式 I g を有し、Rはアルキルである。

ある実施形態では、化合物は式 I g を有し、RはHである。

ある実施形態では、化合物は式 I g を有し、R<sup>2</sup>は：

【化 2 9】



ここで、P\*は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>2\*</sup>、R<sup>x1</sup>及びtは、あらかじめ定義されている通りである。

ある実施形態では、化合物は式 I g を有し、R<sup>2</sup>は：

10

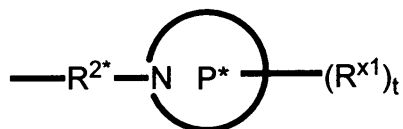
20

30

40

50

【化 3 0】



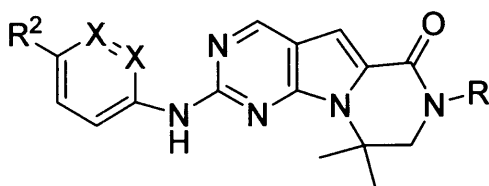
ここで、 $\text{P}^*$ は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、 $\text{R}^{x1}$ は水素又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、 $\text{R}^{2*}$ はあらかじめ定義されている通りである。

【0131】

ある実施形態では、化合物は、式 I h を有する：

10

【化 3 1】



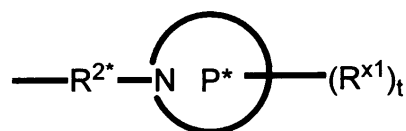
ある実施形態では、化合物は式 I h を有し、 $\text{R}$ はアルキルである。

ある実施形態では、化合物は式 I h を有し、 $\text{R}$ は $\text{H}$ である。

20

ある実施形態では、化合物は、式 I h を有し、 $\text{R}^2$ は：

【化 3 2】

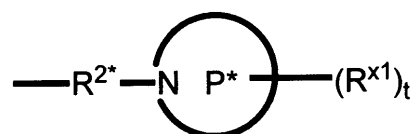


ここで、 $\text{P}^*$ は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、 $\text{R}^{2*}$ 、 $\text{R}^{x1}$ 及び $t$ は、あらかじめ定義されている通りである。

30

ある実施形態では、化合物は、式 I h を有し、 $\text{R}^2$ は：

【化 3 3】



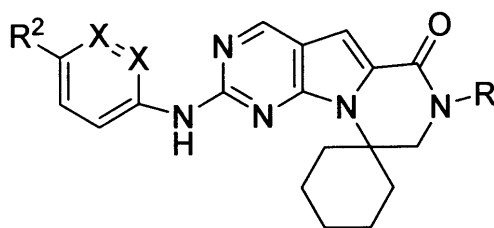
ここで、 $\text{P}^*$ は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、 $\text{R}^{x1}$ は水素又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルであり、 $\text{R}^{2*}$ はあらかじめ定義されている通りである。

40

【0132】

ある実施形態では、化合物は、式 I i を有する：

【化 3 4】

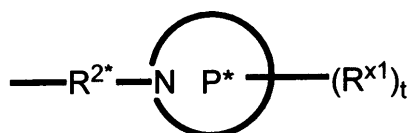


ある実施形態では、化合物は式 I i を有し、R はアルキルである。

ある実施形態では、化合物は式 I i を有し、R は H である。

ある実施形態では、化合物は式 I i を有し、R<sup>2</sup> は：

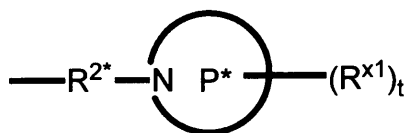
【化 3 5】



ここで、P\* は、4 員～8 員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>2\*</sup>、R<sup>x1</sup> 及び t は、あらかじめ定義されている通りである。

ある実施形態では、化合物は式 I i を有し、R<sup>2</sup> は：

【化 3 6】

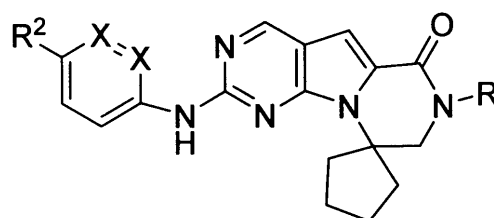


ここで、P\* は、4 員～8 員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>x1</sup> は水素又は C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキルであり、R<sup>2\*</sup> はあらかじめ定義されている通りである。

【0 1 3 3】

ある実施形態では、化合物は、式 I j を有する：

【化 3 7】



ある実施形態では、化合物は式 I j を有し、R はアルキルである。

ある実施形態では、化合物は式 I j を有し、R は H である。

ある実施形態では、化合物は式 I j を有し、R<sup>2</sup> は：

10

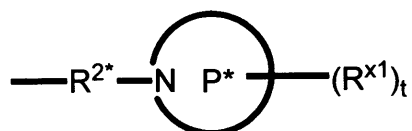
20

30

40

50

【化 3 8】

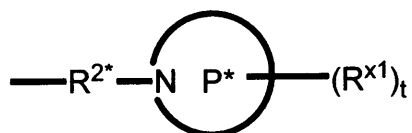


ここで、P\*は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基である。

ある実施形態では、化合物は式 I j を有し、R<sup>2</sup>は：

【化 3 9】

10



ここで、P\*は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>x1</sup>は、水素又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。

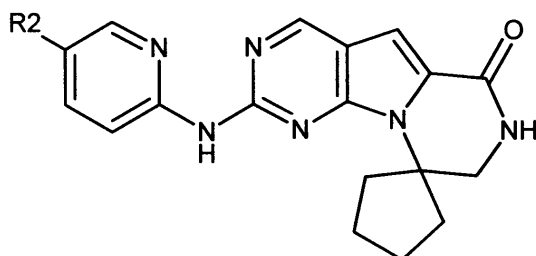
ある実施形態では、化合物は式 I j を有し、RはHであり、両方のXはNである。

【0 1 3 4】

20

ある実施形態では、化合物は、次の構造を有する：

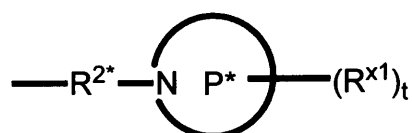
【化 4 0】



30

ある実施形態では、化合物は式 I k を有し、R<sup>2</sup>は：

【化 4 1】

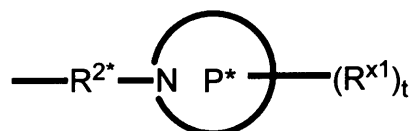


ここで、P\*は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基である。

40

ある実施形態では、化合物は式 I k を有し、R<sup>2</sup>は：

【化 4 2】



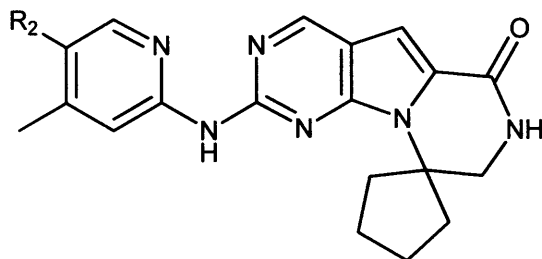
ここで、P\*は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>x1</sup>は、水素又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。

50

【 0 1 3 5 】

ある実施形態では、化合物は、式 I 1 を有する：

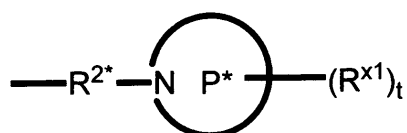
【 化 4 3 】



10

ある実施形態では、化合物は式 I 1 を有し、R<sup>2</sup> は：

【 化 4 4 】

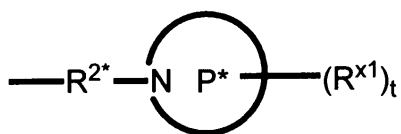


20

ここで、P\*は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基である。

ある実施形態では、化合物は式 I 1 を有し、R<sup>2</sup> は：

【 化 4 5 】



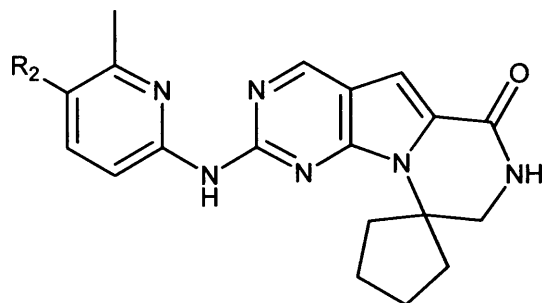
30

ここで、P\*は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>x1</sup>は、水素又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。

【 0 1 3 6 】

ある実施形態では、化合物は、式 I m を有する：

【 化 4 6 】



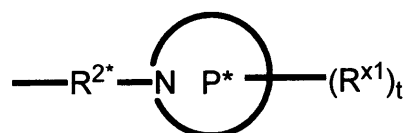
40

ある実施形態では、化合物は式 I m を有し、R<sup>2</sup> は：

50



【化 4 7】

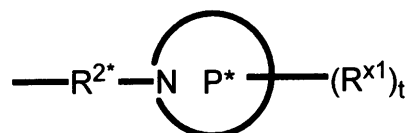


ここで、P\*は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基である。

ある実施形態では、化合物は式 I m を有し、R<sup>2</sup> は：

【化 4 8】

10



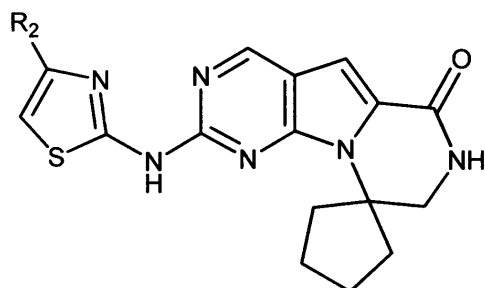
ここで、P\*は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>x1</sup>は、水素又はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。

【0 1 3 7】

20

ある実施形態では、化合物は、式 I I a を有する：

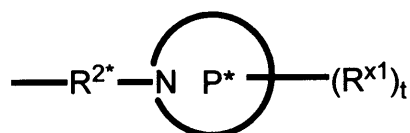
【化 4 9】



30

ある実施形態では、化合物は、式 I I a を有し、R<sup>2</sup> は：

【化 5 0】

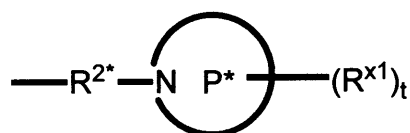


40

ここで、P\*は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基である。

ある実施形態では、化合物は、式 I I a を有し、R<sup>2</sup> は：

【化 5 1】



ここで、P\*は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、R<sup>x1</sup>は、

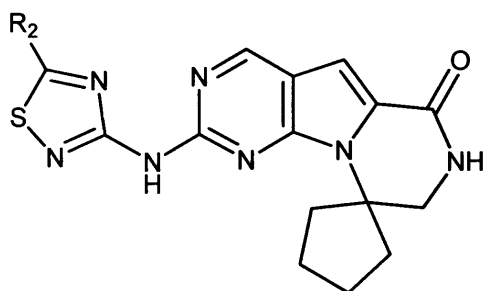
50

水素又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。

【 0 1 3 8 】

ある実施形態では、化合物は、式 I I b を有する：

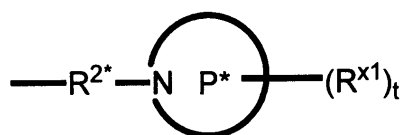
【 化 5 2 】



10

ある実施形態では、化合物は式 I m を有し、 $R^2$  は：

【 化 5 3 】

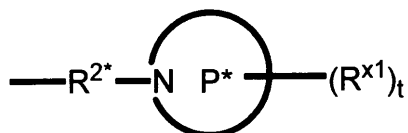


20

ここで、 $P^*$  は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基である。

ある実施形態では、化合物は式 I m を有し、 $R^2$  は：

【 化 5 4 】



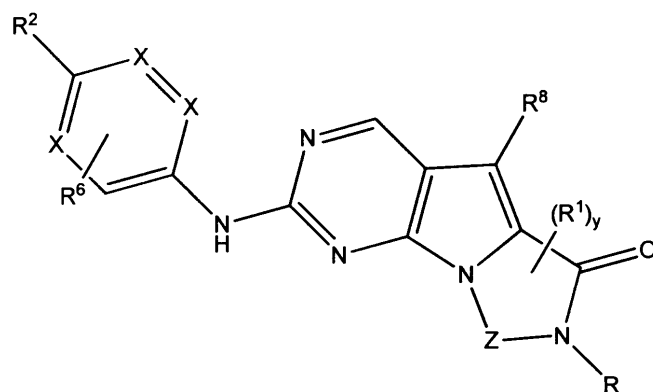
30

ここで、 $P^*$  は、4員～8員の単環又は二環式飽和ヘテロシクリル基であり、 $R^{x1}$  は、水素又は  $C_1 \sim C_4$  アルキルである。

【 0 1 3 9 】

ある態様では、活性化合物は以下の通りである：

【 化 5 5 】



40

【 0 1 4 0 】

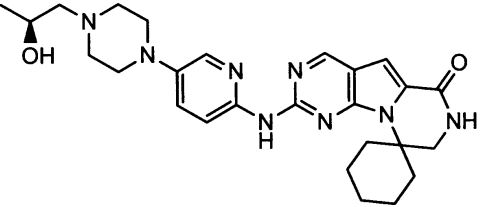
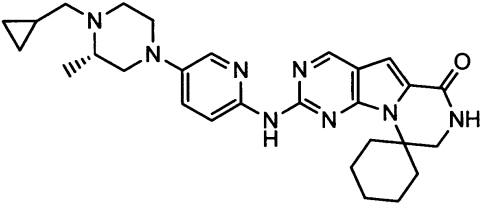
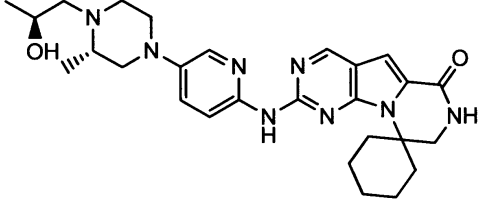
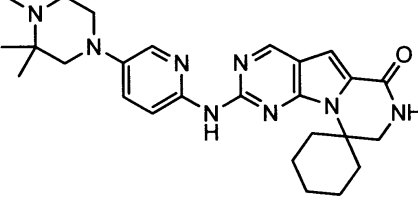
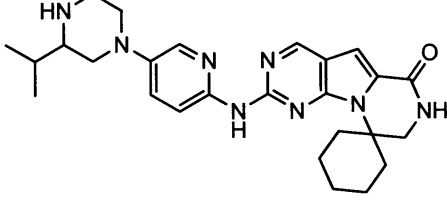
50

本発明の範囲内に含まれ、ここに開示された治療及び組成物の方法に使用可能な、更に具体的な化合物は、下記の表 1 に列挙される構造を含み得る。

【 0 1 4 1 】

【 表 1 】

表 1：抗悪性腫瘍及び反増殖薬剤の構造

構造参照	構造
A	
B	
C	
D	
E	

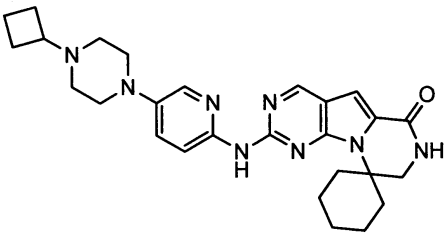
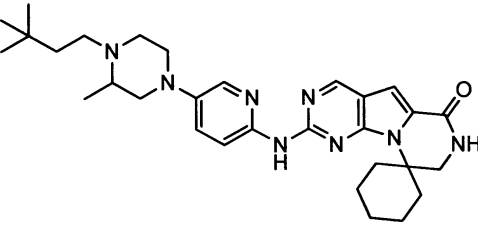
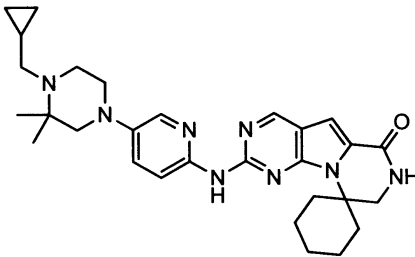
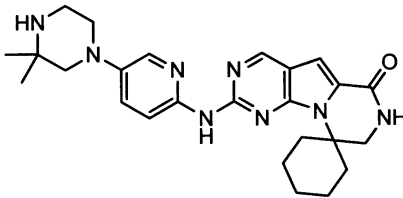
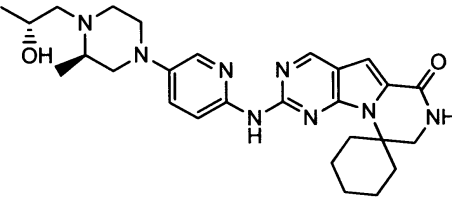
10

20

30

40

50

構造参照	構造
F	
G	
H	
I	
J	

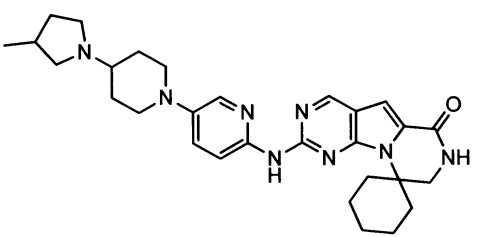
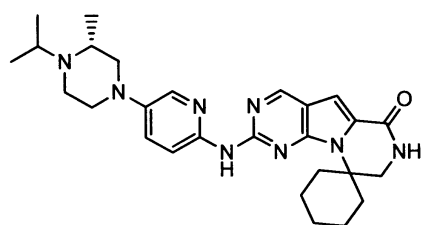
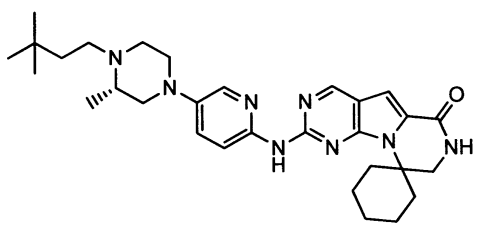
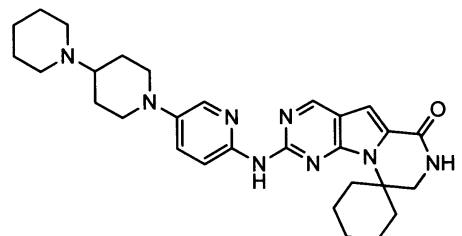
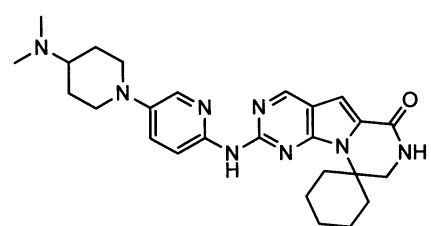
10

20

30

40

50

構造参照	構造
K	
L	
M	
N	
O	

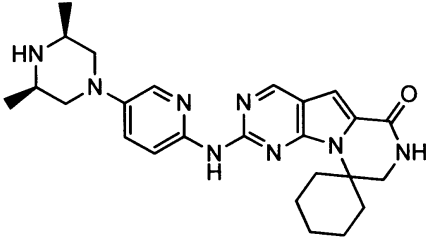
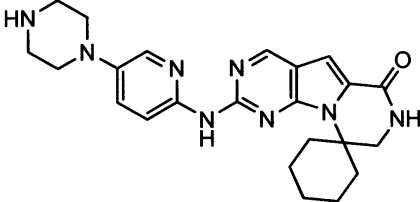
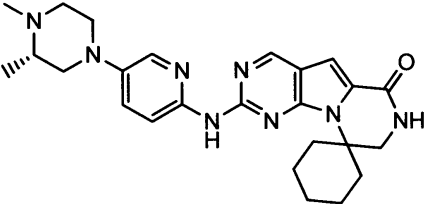
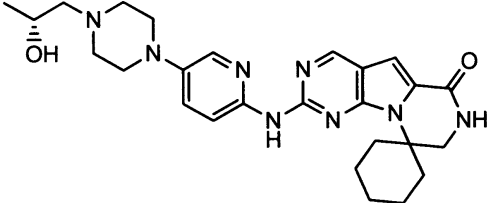
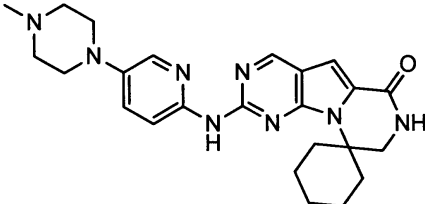
10

20

30

40

50

構造参照	構造
P	
Q	
R	
S	
T	

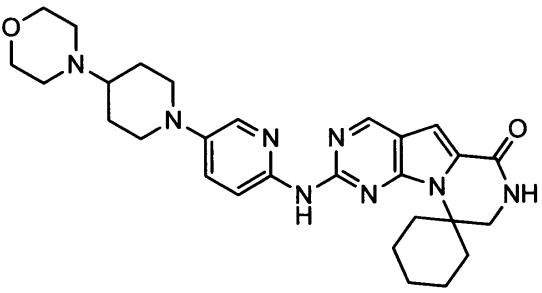
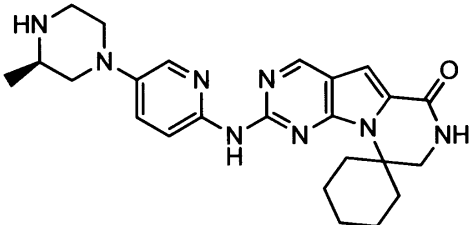
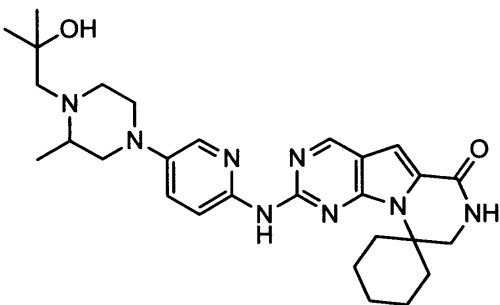
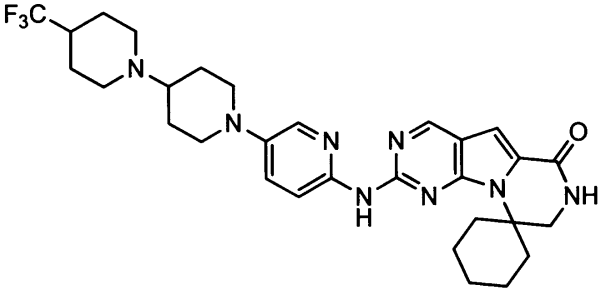
10

20

30

40

50

構造参照	構造
U	
V	
W	
X	

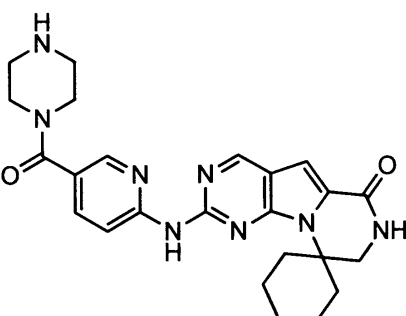
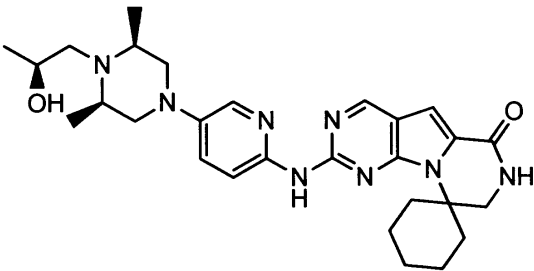
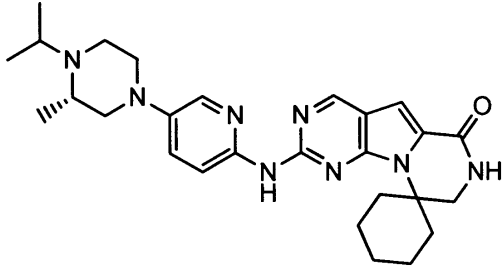
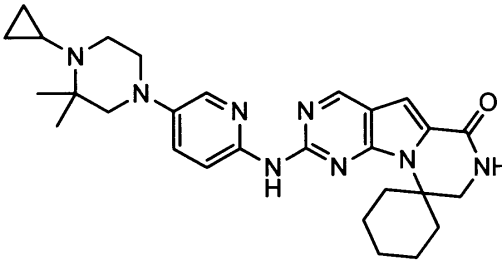
10

20

30

40

50

構造参照	構造
Y	
Z	
AA	
BB	

10

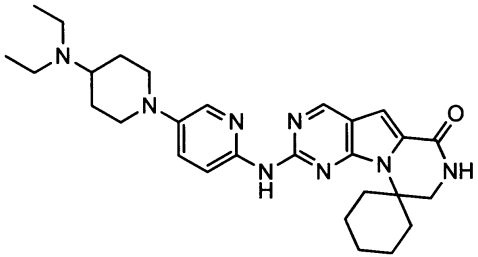
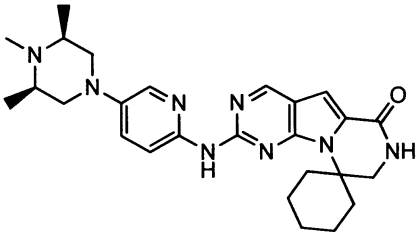
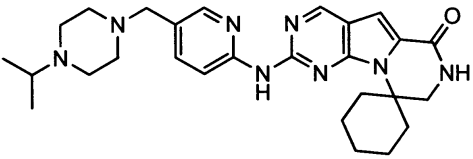
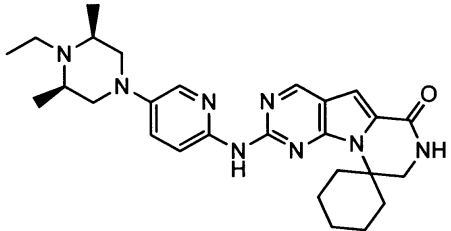
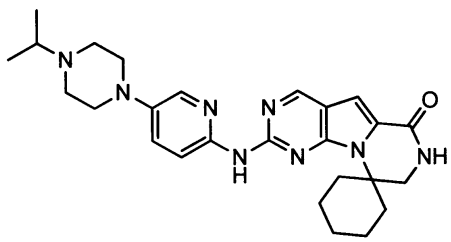
20

30

40

50



構造参照	構造
CC	
DD	
EE	
FF	
GG	

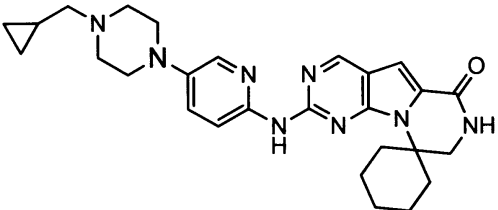
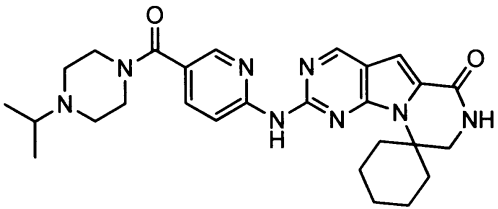
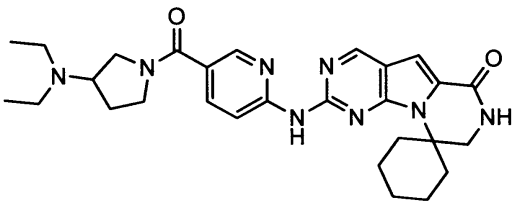
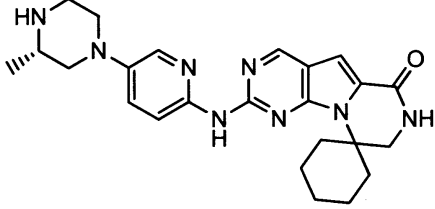
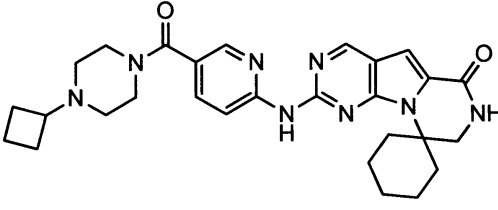
10

20

30

40

50

構造参照	構造
HH	
II	
JJ	
KK	
LL	

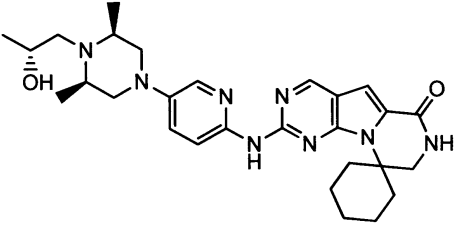
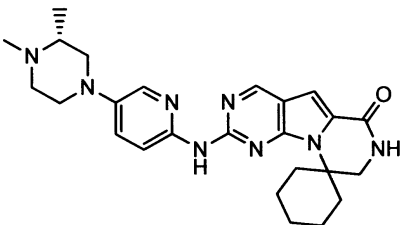
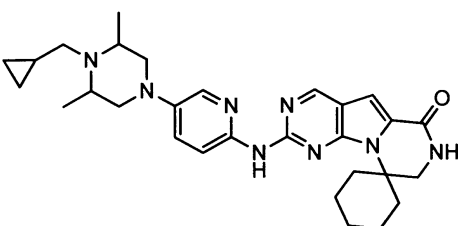
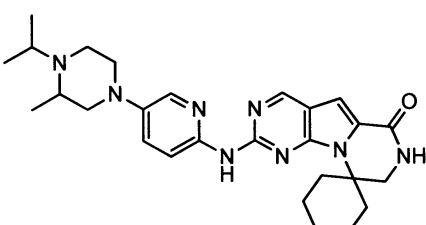
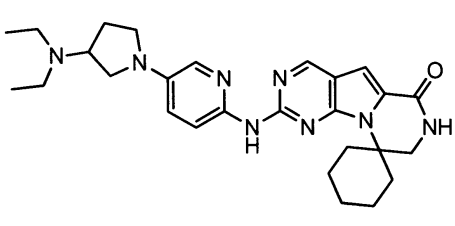
10

20

30

40

50

構造参照	構造
MM	
NN	
00	
PP	
QQ	

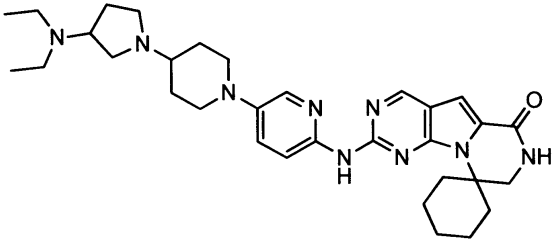
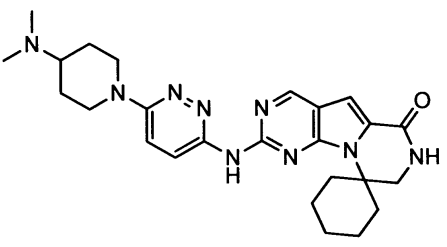
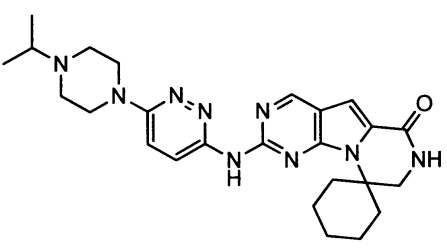
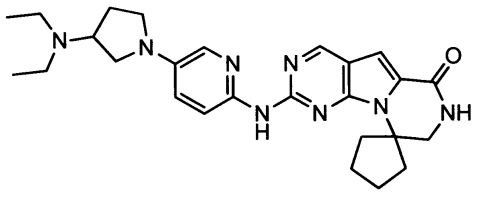
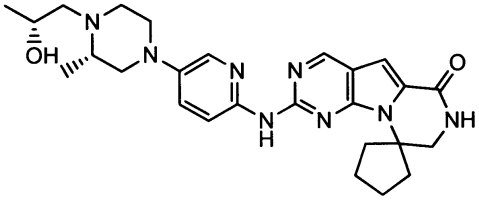
10

20

30

40

50

構造参照	構造
RR	
SS	
TT	
UU	
VV	

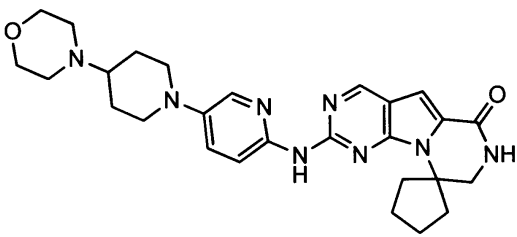
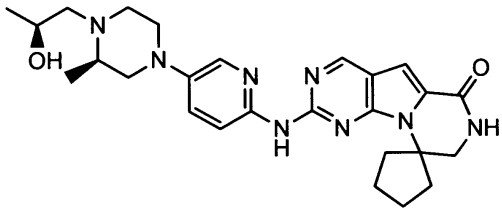
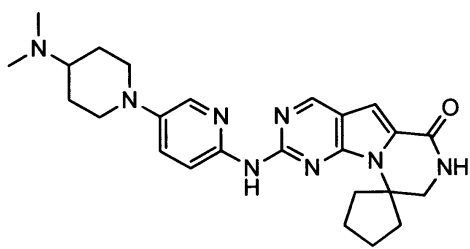
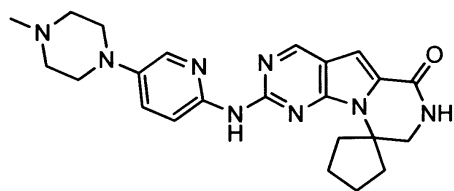
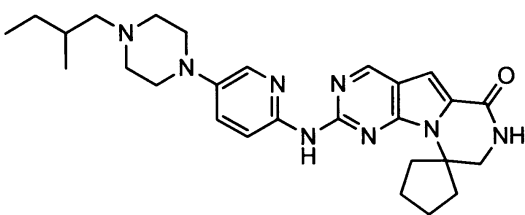
10

20

30

40

50

構造参照	構造
WW	
XX	
YY	
ZZ	
AAA	

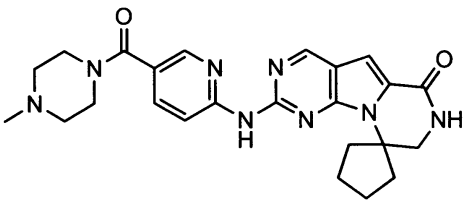
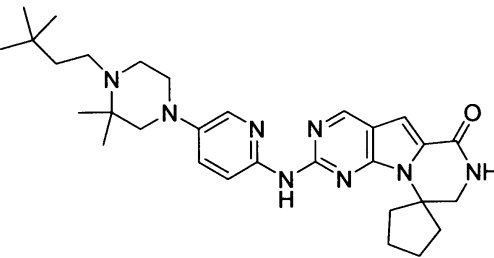
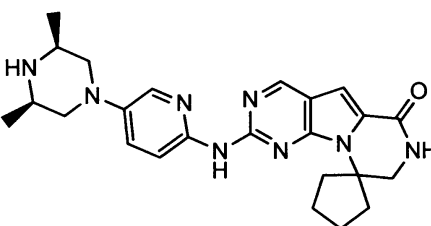
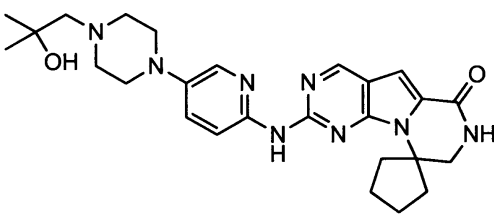
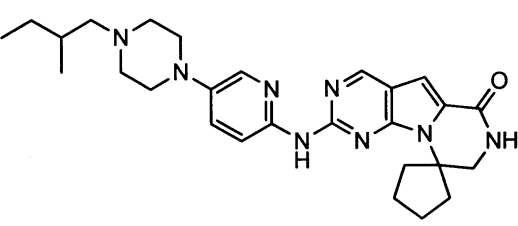
10

20

30

40

50

構造参照	構造
BBB	
CCC	
DDD	
EEE	
FFF	

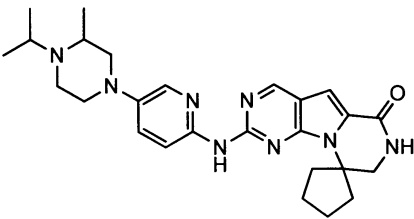
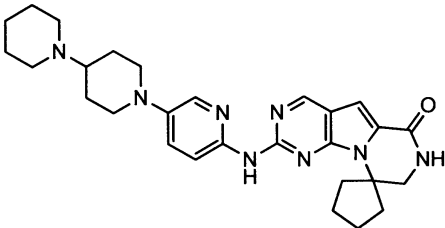
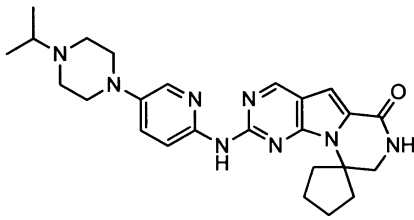
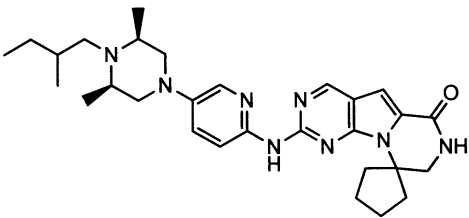
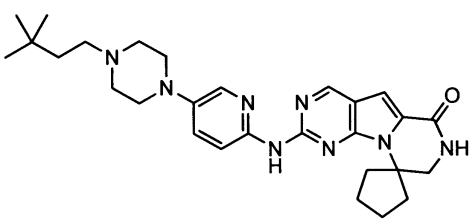
10

20

30

40

50

構造参照	構造
GGG	
HHH	
III	
JJJ	
KKK	

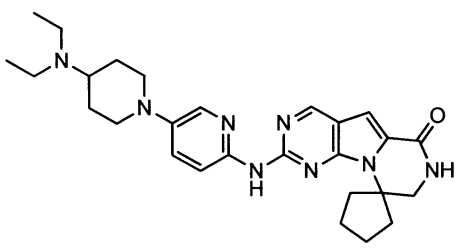
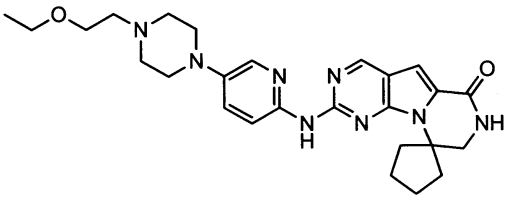
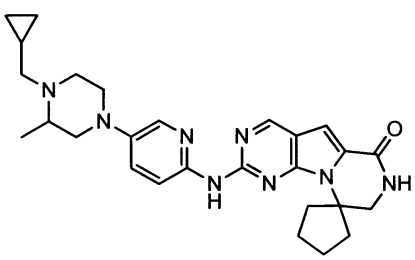
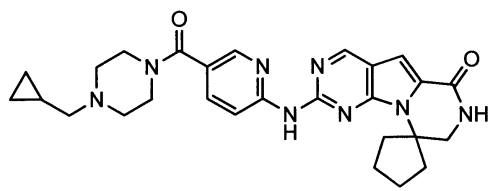
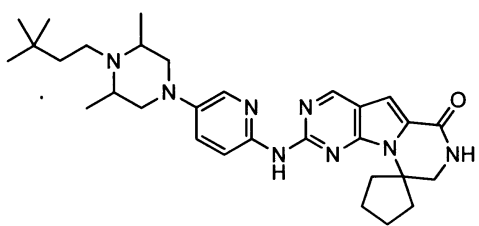
10

20

30

40

50

構造参照	構造
LLL	
MMM	
NNN	
000	
PPP	

10

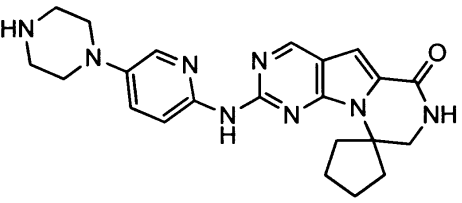
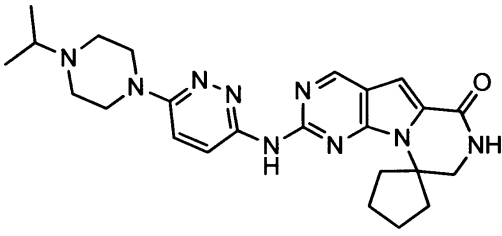
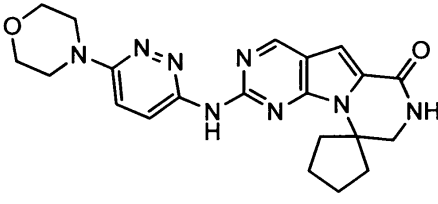
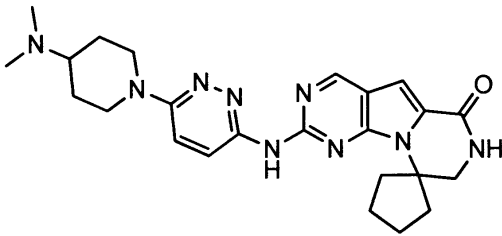
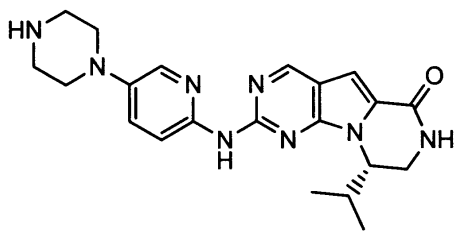
20

30

40

50



構造参照	構造
QQQ	
RRR	
SSS	
TTT	
UUU	

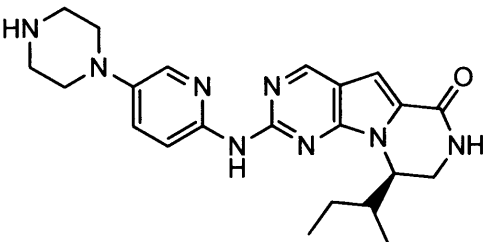
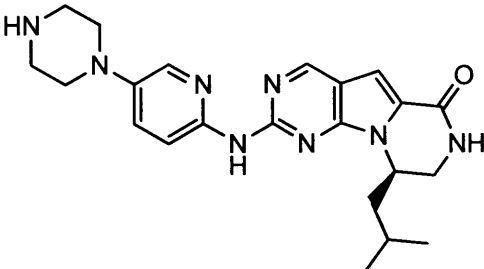
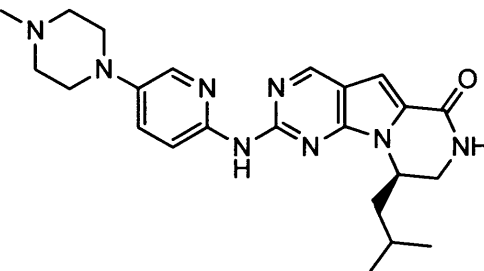
10

20

30

40

50

構造参照	構造
VVV	
WWW	
XXX	

10

20

30

## 【 0 1 4 2 】

## 同位体置換物

本発明は、同位体の量が自然の存在率より多くなるよう、すなわち濃縮により、望ましい原子の同位体で置換する、化合物及び化合物の使用を含む。同位元素は、同じ原子番号であるが異なる質量数を有している、すなわち、中性子の数が異なるが陽子の数は同じである原子である。一般例として、及び、限定なしで、水素の同位体、たとえば、重水素 ( $^2\text{H}$ ) 及び三重水素 ( $^3\text{H}$ ) が、ここに記載されたいずれの構造においても、用いられてよい。代替的に又は付加的に、炭素の同位体、例えば、 $^{13}\text{C}$  及び  $^{14}\text{C}$  を用いてもよい。好ましい同位体的置換は、水素に対して重水素を分子の 1 つ以上の位置で用いて、薬剤の性能を向上させることである。

40

## 【 0 1 4 3 】

重水素は、代謝の間に、結合切断の位置 ( -重水素反応速度同位体効果 )、又は、結合切断の部位の隣接又はその近傍 ( -重水素反応速度同位体効果 ) に結合することができる。重水素等の同位体による置換は、より大きな代謝安定性から得られた一定の治療利点の余裕を与え、たとえば、インヴィヴオ半減期が伸び、又は必要用量が削減される等である。代謝分解の部位において水素を重水素で置換すれば、その結合での代謝の速度を低減することができる、又は代謝を排除することができる。水素原子が存在できる化合物のあらゆる位置では、水素原子は、軽水素 ( $^1\text{H}$ )、重水素 ( $^2\text{H}$ ) 及び三重水素 ( $^3\text{H}$ ) を含む水

50

素のあらゆる同位体となり得る。したがって、ここにおける化合物への言及は、文脈がそうでないと明らかに指図しない限り、全ての潜在的な同位体的形態をカバーする。

【 0 1 4 4 】

用語「同位元素標識化」類似体は、「重水素化類似体」、「 $^{13}\text{C}$  標識化類似体」又は「重水素化/ $^{13}\text{C}$  標識化類似体」の類似体のことをいう。用語「重水素化類似体」は、ここに記載した化合物であって、それによって H-同位体、すなわち水素/軽水素 ( $^1\text{H}$ ) は、H-同位体、すなわち重水素 ( $^2\text{H}$ ) に置換されるものを意味する。重水素置換は、一部または全体でなされてもよい。一部の重水素置換とは、少なくとも 1 つの水素が少なくとも 1 つの重水素によって置換されることを意味する。

【 0 1 4 5 】

特定の実施形態では、同位体は、着目するあらゆる位置で、90、95又は99 %又はそれ以上に同位体中に濃縮される。ある実施形態では、望ましい位置で90、95又は99 %に濃縮される重水素である。本発明の範囲内に含まれ、ここに開示された治療及び組成物の方法に使用可能な、更に具体的な化合物は、式 I、II、III、IV又はV下記の表 1 に列挙される構造を含み得る。

【 0 1 4 6 】

R b ポジティブ癌及び増殖異常症

特に、ここに記載される活性化合物は、R b ポジティブ癌又は他の R b ポジティブ異常細胞増殖異常症に罹患した被験体を治療するために用いられてもよい。ある実施形態では、癌又は細胞増殖異常症は、CDK 4/6-複製依存的癌又は細胞増殖異常症であり、それは癌又は細胞増殖異常症と呼ばれ、複製又は増殖のために CDK 4/6 の活性を必要とする、又は選択的 CDK 4/6 阻害物質の活性を通して成長抑制され得る。このタイプの癌及び異常症は、官能性網膜芽細胞腫タンパク質の存在 (例えば、その存在を示す細胞を有する) によって特徴付けられてもよい。この癌及び異常症は、R b-ポジティブであると分類される。

【 0 1 4 7 】

R b ポジティブ異常細胞増殖異常症及びここで用いられるこの用語の変形は、自由な又は異常細胞分裂に起因する異常症又は疾病のことをいい、癌を含み得る官能性網膜芽細胞腫タンパク質の存在によって特徴づけられる。本発明の一つの態様では、ここに記載される化合物及び方法は、非癌性 R b ポジティブ異常細胞増殖異常症を治療するために用いられてもよい。この異常症の例は、非悪性リンパ増殖、非悪性胸腫瘍、乾癬、関節炎、皮膚炎、前癌コロン障害又はパルプ、脈管形成異常症、免疫性媒介及び非免疫媒介炎症性疾患、関節炎、年齢に関連する黄斑部変性、糖尿病及び他の非癌性又は良性細胞増殖異常症を含み得る。

【 0 1 4 8 】

ここに記載される化合物の投与のために適切なターゲットの癌は、R b-ポジティブの下記疾患が含まれる：エストロゲンレセプターポジティブ HER2-ネガティブ進行性乳癌、遅発性系統転移性乳癌、脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、肝癌、卵巢癌、グリア芽細胞腫、難治性固形腫瘍、網膜芽細胞腫ポジティブ乳癌ならびに網膜芽細胞腫ポジティブ子宮内膜、膣及び卵巢癌及び肺及び気管支癌、結腸の腺癌、直腸の腺癌、中枢神経系胚細胞腫瘍、テラトーマ、エストロゲン受容体ネガティブ乳癌、エストロゲン受容体-ポジティブ乳癌、家族性精巢胚細胞腫瘍、HER2-ネガティブ乳癌、HER2-ポジティブ乳癌、雄性乳癌、卵巢未熟奇形腫、卵巢成熟奇形腫、卵巢単胚葉性及び高専門テラトーマ、プロゲステロンレセプター負の乳癌、プロゲステロンレセプター-ポジティブ乳癌、再発性乳癌、再発性結腸癌、再発性性腺外胚細胞腫瘍、再発性性腺外非精上皮腫性胚細胞腫瘍、再発性性腺外精上皮腫、再発性悪性精巢胚細胞腫瘍、再発性メラノーマ、再発性卵巢胚細胞腫瘍、再発性直腸癌、ステージ III 性腺外非精上皮腫性胚細胞腫瘍、ステージ III 性腺外精上皮腫、ステージ III 悪性精巢胚細胞腫瘍、ステージ III 卵巢胚細胞腫瘍、ステージ IV 乳癌、ステージ IV 大腸癌、ステージ IV 性腺外非精上皮腫性胚細胞腫瘍、ステージ IV 性腺外精上皮腫、ステージ IV メラノーマ、ステージ IV 卵巢胚細胞腫瘍、ステージ IV 直

10

20

30

40

50

腸癌、精巣未熟奇形腫、精巣成熟奇形腫。

#### 【 0 1 4 9 】

特定の実施形態では、ターゲットの癌としては、エストロゲンレセプターポジティブ H E R 2 ネガティブ進行性乳癌、遅発性系統転移性乳癌、脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、肝癌、卵巣癌、グリア芽細胞腫、難治性固形腫瘍、網膜芽細胞腫ポジティブ乳癌ならびに網膜芽細胞腫ポジティブ子宮内膜、膣及び卵巣癌並びに肺及び気管支癌、転移性結腸直腸癌、C D K 4 突然変異又は増幅を伴う転移性メラノーマ、又はシスプラチン難治性切除不能の胚細胞腫瘍が挙げられる。

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、肺癌、骨製癌、膀胱癌、皮膚癌、頭部又は頸部の癌、皮膚又は眼内メラノーマ、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、卵管の癌腫、子宮内膜の癌腫、頸部の癌腫、膣の癌腫、陰門の癌腫、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、上皮小体の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、ペニスの癌、前立腺癌、膀胱の癌、腎臓又は尿管の癌、腎細胞癌、腎盂の癌腫、中枢神経系 ( C N S ) の腫瘍、原発性中枢神経系リンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、又は前記の癌の 1 つ以上の組合せを非限定的に含む、R b ポジティブ癌腫・肉腫から選択される。

10

#### 【 0 1 5 0 】

一実施形態では、R b ポジティブ癌は、R b ポジティブの下記疾患が含まれる：

繊維肉腫、粘液肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、悪性線維性組織球腫、血管肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫。中皮腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、鱗状細胞癌腫、類表皮癌、悪性皮膚付属器腫瘍、腺癌、肝癌、肝細胞癌、腎細胞癌、副腎腫、胆管癌、移行上皮癌、絨毛膜癌、精上皮腫、胚的細胞癌腫、未分化神経膠腫、多形神経膠芽腫、神経芽細胞腫、髓芽細胞腫、悪性髄膜腫、悪性シュワン細胞腫、神経線維肉腫、副甲状腺癌腫、甲状腺髄様癌、気管支カルチノイド、褐色細胞腫、島細胞癌、悪性カルチノイド、悪性傍神経節腫、メラノーマ、メルケル細胞腫瘍、囊肉腫仮葉、唾液癌、胸腺癌、膀胱癌及びウィルムス腫瘍。

20

#### 【 0 1 5 1 】

網膜芽細胞腫 ( R b ) 腫瘍サブレッサタンパク質 ( R b -ポジティブ ) の存在又は通常の機能は、ウェスタンブロット、E L I S A ( 酵素結合免疫測定法 )、I H C ( 免疫組織化学 )、及び F A C S ( 蛍光性活性細胞選別 ) を非限定的に含む、当業者に知られるいずれかの標準アッセイにより、決定することができる。アッセイの選択は、利用される組織、細胞系統又は代替りの組織サンプルに依存し、例えば、ウェスタンブロット及び E L I S A は、組織、細胞系統又は代理組織のタイプのいずれかまたは全部に用いることができ、I H C 法は、本発明の方法で利用される組織を腫瘍生検する際に、より適切である。

30

#### 【 0 1 5 2 】

F A C 分析は、たとえば細胞系統等の単個細胞浮遊液及び孤立した末梢血単核細胞であったサンプルに、最も適用できる。

たとえば、米国特許公開公報 U S 2 0 0 7 0 2 1 2 7 3 6 号、標題 " F u n c t i o n a l I m m u n o h i s t o c h e m i c a l C e l l C y c l e A n a l y s i s a s a P r o g n o s t i c I n d i c a t o r f o r C a n c e r " を参照。

代替的には、分子遺伝子の試験は、網膜芽細胞腫遺伝子の状態の決定に用いられてもよい。

40

網膜芽細胞腫のための分子遺伝子の試験は、L o h m a n n a n d G a l l i e , " R e t i n o b l a s t o m a G e n e R e v i e w s " ( 2 0 1 0 ) , <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=retinoblastoma>, 又は、P a r s a m b a , " A c o m p r e h e n s i v e , s e n s i t i v e a n d e c o n o m i c a l a p p r o a c h f o r t h e d e t e c t i o n o f m u t a t i o n s i n t h e R B 1 g e n e i n r e t i n o b l a s t o m a " J o u r n a l o f G e n e t i c s , 8 8 ( 4 ) , 5 1 7 - 5 2 7 ( 2 0 0 9 ) に記載される以下を含む。

#### 【 0 1 5 3 】

ある実施形態では、治療される癌は、エストロゲンレセプターポジティブ H E R 2 -ネガ

50

ティブ進行性乳癌、遅発性系統転移性乳癌、脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、肝癌、卵巣癌、グリア芽細胞腫、難治性固形腫瘍、網膜芽細胞腫ポジティブ乳癌ならびに網膜芽細胞腫ポジティブ子宮内膜、膣及び卵巣癌並びに肺及び気管支癌から選択される。

C D K -複製依存的細胞及びサイクリン依存的キナーゼ阻害剤

組織特異幹細胞及びその他のレジデント増殖細胞のサブセットは自己複製ができ、そのことは、成熟した哺乳類の寿命全体を通じて、管理された複製を通してそれ自身を置換することができることを意味する。

【 0 1 5 4 】

さらに、幹細胞は、非対称に分裂して、後に所与の器官の様々な要素を生成する「後代」又は「前駆」細胞を生成することになる。

たとえば、細網内皮系では、造血幹細胞は前駆細胞を生み出し、そしてそれは次いで、血液の全ての分化した要素（例えば、白血球、赤血球及び血小板）を生み出す（図 1 を参照のこと）。

ある特定の増殖細胞（例えば H S P C ）は、増殖キナーゼサイクリン-依存的キナーゼ 4（C D K 4）及び / 又は細胞複製のためのサイクリン依存的キナーゼ 6（C D K 6）の酵素活性を必要とすることが見出された。

【 0 1 5 5 】

対照的に、成熟した哺乳類中の大部分の増殖細胞（例えば、骨髄中のさらに分化した造血細胞）は、C D K 4 及び / 又は C D K 6（すなわち C D K 4 / 6）の活性を必要としない。これらの分化した細胞は、C D K 4 / 6 活性がない場合でも、他の増殖キナーゼ、たとえばサイクリン依存的キナーゼ 2（C D K 2）又はサイクリン依存的キナーゼ 1（C D K 1）を用いて、増殖することができる。

【 0 1 5 6 】

本発明は、特定の R b ポジティブ癌を治療するためにここに記載される化合物を投与することにより、被験体中の C D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞、特に造血細胞及び / 又は前駆細胞（H S P C）への有害作用を最小にする、特定の癌、特に R b ポジティブ癌、を治療する方法を含む。

一実施形態では、化学療法剤としてここに記載される化合物を使用することにより、P D 0 3 3 2 9 9 1 等の他の C D K 4 / 6 阻害物質の使用と比較して H S P C 複製が遅いことによる血液回復の促進及び血液欠乏リスクの低減が、可能になる。

一実施形態では、化学療法剤としてここに記載される化合物を使用することにより、P D 0 3 3 2 9 9 1 等他の C D K 4 / 6 阻害物質を用いた現行の治療方法と比較して、治療中におけるオフサイクル又はドラッグホリデイの減少又は最小化が可能となる。

一実施形態では、化学療法剤としてここに記載される化合物を使用することにより、オフサイクル又はドラッグホリデイの除去が可能となる。

一実施形態では、化学療法剤としてここに記載される化合物を使用することにより、P D 0 3 3 2 9 9 1 等他の C D K 4 / 6 阻害物質を用いた現行の治療方法の使用と比較して、より少ないオフサイクル日又はドラッグホリデイで、長期間の投与が可能になる。

一実施形態では、化学療法剤としてここに記載される化合物を使用することにより、オフサイクル又はドラッグホリデイの間、P D 0 3 3 2 9 9 1 等他の C D K 4 / 6 阻害物質を用いた現行の方法の使用よりもより急速な、血球値の回復が可能になる。

【 0 1 5 7 】

特定の実施形態では、投与される C D K 4 / 6 阻害物質は、式 I、式 I I、式 I I I、式 I V 又は式 V 又はそれらの組合せを含む化合物又は組成物から成る群より選択される。

特定の実施形態では、投与される化合物は、表 1 から選択される化合物から成る群より選択される。

特定の態様では、R b ポジティブ癌の C D K 4 / 6 抑制性治療を受けている被験体における C D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞に対する C D K 4 / 6 阻害の有害作用を低減又は限定する化合物、方法及び組成物が、化学療法剤として提供され、この方法は、ここに記載される化合物を効果的量で投与することを含み、ここで、C D K 4 / 6 -複製依存的正常細胞の

10

20

30

40

50

相当な部分が、化合物の投与から約 24、30、36 又は 40 時間未満以内に、プレ治療ベースライン細胞サイクル活性へリエントリーする（すなわち、細胞サイクルにリエントリーする）。

【0158】

特定の実施形態では、化合物の  $IC_{50}$  CDK4 抑制濃度が、CDK2 の  $IC_{50}$  抑制濃度の少なくとも 1500 倍小さい。

特定の実施形態では、投与される化合物は、式 I、式 II、式 III、式 IV 若しくは式 V、又はそれらの薬理的に許容される組成物、塩、アイソトープ類似体又はプロドラッグを含む化合物又は組成物から成る群より選択される。

特定の実施形態では、投与される化合物は、表 1 中に含まれる化合物、又はそれらの薬理的に許容される組成物、塩、アイソトープ類似体又はプロドラッグから選択される。一実施形態では、CDK4/6-複製依存的細胞は、造血幹細胞や前駆細胞（HSPC）である。

10

特定の態様では、化合物、方法及び組成物は、Rb ポジティブ癌の治療を受けている被験体における CDK4/6-複製依存的正常細胞への CDK4/6 阻害の有害作用を制限する化学療法剤として提供され、この方法は、ここに記載される化合物を効果的量で投与することを含み、CDK4/6-複製依存的正常細胞の相当な部分は、化合物の抑制性効果の消失後、約 24、30、36 又は 40 時間未満内に、細胞サイクルに同時にリエントリーする。

特定の実施形態では、化合物の  $IC_{50}$  CDK4 抑制濃度が、CDK2 の  $IC_{50}$  抑制濃度の少なくとも 1500 倍小さい。

20

特定の実施形態では、投与される化合物は、式 I、式 II、式 III、式 IV 若しくは式 V、又はそれらの薬理的に許容される組成物、塩、アイソトープ類似体又はプロドラッグを含む化合物又は組成物から成る群より選択される。

特定の実施形態では、投与される化合物は、表 1 又は薬理的に許容される組成物、又はそれらの塩、同位体的類似体又はそのプロドラッグを含む化合物から選択される。

一実施形態では、CDK4/6-複製依存的細胞は、造血幹細胞及び/又は前駆細胞（HSPC）である。

【0159】

特定の態様では、被験体における CDK4/6-複製依存的正常細胞への CDK4/6 阻害の有害作用を制限する化合物、方法及び組成物は、化学療法剤として提供され、この方法は、ここに記載される化合物を効果的量で Rb ポジティブ癌を有する被験体に投与することを含み、CDK4/6-複製依存的正常細胞の相当な部分が、化合物の CDK4/6 禁止効果の消失の後約 24、30、36 又は 40 時間未満内に同時に細胞サイクルにリエントリーする。

30

一実施形態では、投与された化合物は、 $IC_{50}$  CDK4 抑制濃度が、CDK2 の  $IC_{50}$  抑制濃度の 500 倍以上小さい。

特定の実施形態では、CDK4/6-複製依存的正常細胞の相当な部分は、被験体の血液中の化合物の濃度レベルが治療有効濃度以下に下がった時点から約 24、30、36 又は 40 時間未満内に、同時に、細胞サイクルにリエントリーする。

40

特定の実施形態では、投与される化合物は、式 I、式 II、式 III、式 IV 若しくは式 V、又はそれらの薬理的に許容される組成物、塩、アイソトープ類似体又はプロドラッグを含む化合物又は組成物から成る群より選択される。

特定の実施形態では、投与される化合物は、表 1 中に含まれる化合物、又はそれらの薬理的に許容される組成物、塩、アイソトープ類似体又はプロドラッグから選択される。

一実施形態では、CDK4/6-複製依存的細胞は、造血幹細胞及び/又は前駆細胞（HSPC）である。

一実施形態では、CDK4/6 複製依存的正常細胞は、腎臓上皮細胞である。

【0160】

特定の実施形態では、投与される化合物は、式 I、式 II、式 III、式 IV 若しくは

50

式Ⅴ、又はそれらの薬理学的に許容される組成物、塩、アイソトープ類似体又はプロドラッグを含む化合物又は組成物、又は表１中に含まれる化合物、又はそれらの薬理学的に許容される組成物、塩、アイソトープ類似体又はプロドラッグから成る群より選択され、ここで、化合物の効果は、自然界では短期及び過渡的であるため、ＣＤＫ４／６-複製依存的正常細胞のかなりの部分が、たとえば化合物の最後の投与から約２４、３０、３６又は４０時間未満内に、迅速に同時に細胞サイクルにリエントリーすることが可能になる。

#### 【０１６１】

ここに記載された方法に用いられる化合物は、ＣＤＫ２阻害力が最小の、選択性の高い強力なＣＤＫ４／６阻害物質である。一実施形態では、ここに記載される方法に用いられる化合物は、ＣＤＫ４／ＣｙｃＤ１ ＩＣ<sub>50</sub>抑制性濃度値を有し、すなわち、ＣＤＫ２／Ｃｙ  
 ｃＥ阻害に対するそれぞれのＩＣ<sub>50</sub>濃度値より、＞１５００倍、＞１８００倍、＞２０  
 ００倍、＞２２００倍、＞２５００倍、＞２７００倍、＞３０００倍、＞３２００倍以上、低い。一実施形態では、ここに記載される方法に用いられる化合物は、ＣＤＫ４／Ｃｙ  
 ｃＤ１阻害に対するＩＣ<sub>50</sub>濃度値を有し、それはすなわち、約＜１．５０ｎＭ、＜１．２  
 ５ｎＭ、＜１．０ｎＭ、＜０．９０ｎＭ、＜０．８５ｎＭ、＜０．８０ｎＭ、＜０．７５  
 ｎＭ、＜０．７０ｎＭ、＜０．６５ｎＭ、＜０．６０ｎＭ、＜０．５５ｎＭ以下である。一実施形態では、ここに記載される方法に用いられる化合物は、ＣＤＫ２／Ｃｙ  
 ｃＥ阻害に対するＩＣ<sub>50</sub>濃度値を有し、それはすなわち、約＞１．０μＭ、＞１．２５μＭ、＞１  
 ．５０μＭ、＞１．７５μＭ、＞２．０μＭ、＞２．２５μＭ、＞２．５０μＭ、＞２．  
 ７５μＭ、＞３．０μＭ、＞３．２５μＭ、＞３．５μＭ以上である。一実施形態では、  
 ここに記載される方法に用いられるＣＤＫ４／６阻害物質は、ＣＤＫ２／Ｃｙ  
 ｃＡ ＩＣ<sub>50</sub>に対するＩＣ<sub>50</sub>濃度値を有し、それはすなわち、つまり＞０．８０μＭ、＞０．８５μ  
 Μ、＞０．９０μΜ、＞０．９５μΜ、＞１．０μΜ、＞１．２５μΜ、＞１．５０μΜ  
 、＞１．７５μΜ、＞２．０μΜ、＞２．２５μΜ、＞２．５０μΜ、＞２．７５μΜ、  
 ＞３．０μΜ以上である。

#### 【０１６２】

特定の実施形態では、記載された方法に有用な化合物は、ＣＤＫ４／６-複製依存的癌の成長阻害を提供しつつ、ＣＤＫ４／６-複製依存的正常細胞の過渡的及び迅速に可逆的Ｇ１-停止を提供することができる。限定期間過渡的効果を有することにより、この化合物を化学療法剤として使用すれば、ＣＤＫ４／６-複製依存的正常細胞は、治療の中断後、たとえ  
 ばＰＤ０３３２９９１等のより長時間作用するＣＤＫ４／６阻害物質と比較してより迅速に、細胞サイクルへリエントリーすることができる。ＣＤＫ４／６-複製依存的正常細胞に対  
 するＧ１期停止効果のより迅速な消失により、以下の状況において、この化合物が、長時  
 間作用型ＣＤＫ４／６阻害物質に対して好ましいものとなる。

１）被験体が隙間の無い間隔の治療に曝露される状況において、より長時間作用するＣ  
 ＤＫ４／６阻害物質の使用が、曝露中にＣＤＫ４／６-複製依存的正常細胞のサイクリングを  
 禁止する状況。

２）連続的又は長期の治療計画において、ＣＤＫ４／６-複製依存的正常細胞の長期のＧ  
 １期停止は、ターゲットの癌の成長阻害の副作用であり、被験体が、複製遅れを制限する  
 ため、連続的計画における阻害剤ドーズと阻害剤ドーズの間、又は治療中のブレイクとブ  
 レイクの間で、ＣＤＫ４／６-複製依存的正常細胞が治療計画の中断の後迅速に細胞サイク  
 ルにリエントリーするという利益を得て、治療の中断に際して、たとえば骨髄抑制等のさ  
 らなる正常細胞障害を、低下、限定又は改善する状況。

#### 【０１６３】

本発明に従い、ここに記載される選択的化合物による化学療法剤療法は、サイクルの／オ  
 フサイクル計画及び連続的治療計画を含む多数の異なるドーズスケジュールによって、達  
 成可能である。

一実施形態では、ここに記載される化合物は、被験体は、Ｒｂポジティブ癌の定期的な  
 反復化学療法剤治療に曝露されるＣＤＫ４／６-複製依存的正常細胞サイクリングストラテ  
 ジーに用いられる。

10

20

30

40

50

このサイクリングは、定期的な反復治療と定期的な反復治療との間で損害を受けた血液細胞系統を再生させるためのCDK4/6-複製依存的細胞を与え、長期CDK4/6阻害に関連するリスクを低減する。

G1-停止の状態と複製の状態との間のこのサイクリングは、PD0332991等により長時間作用するCDK4/6阻害物質を用いた、限定的な、時間を空けた反復的な薬剤曝露においては実行可能ではなく、何故なら、CDK4/6阻害物質への次の曝露の前のCDK4/6-複製依存的細胞により、又は正常細胞が細胞サイクルへ進入すること及び治療中断の後損傷した組織又は細胞を再構成することへの遅れにより、長引いた化合物のG1期停止効果が、細胞サイクルへの顕著かつ有意義なリエントリーを禁止するからである。

#### 【0164】

10

一実施形態では、ここに記載される化合物の使用は、たとえばHSPC等のCDK4/6-複製依存的正常細胞による細胞サイクルへの迅速のリエントリーを提供するため、細胞は、約40時間未満、36時間、30時間、28時間、24時間又はそれより短い時間以内に、プレ治療ベースライン細胞サイクル活性に戻る。

一実施形態では、ここに記載される化合物の使用は、たとえばHSPC等のCDK4/6-複製依存的正常細胞によって細胞サイクルへの迅速のリエントリーを提供するため、細胞は、約40時間未満、36時間、30時間、28時間、24時間、18時間、16時間、14時間、12時間又はより少ない時間以内に、プレ治療ベースライン細胞サイクル活性に接近する。

一実施形態では、ここに記載される化合物の使用は、CDK4/6-複製依存的細胞によって細胞サイクルへの迅速のリエントリーを提供するため、細胞は、ここに記載される化合物の最後の投与から約40時間未満、36時間、30時間、28時間、24時間、18時間、16時間、14時間、12時間又はより少ない時間以内に、プレ治療ベースライン細胞サイクル活性に戻る。

20

一実施形態では、ここに記載される化合物の使用は、CDK4/6-複製依存的正常細胞によって細胞サイクルへの迅速のリエントリーを提供するため、細胞は、化合物の最後の投与から約40時間未満、36時間、30時間、28時間、24時間、18時間、16時間、14時間、12時間又はより少ない時間以内にプレ治療ベースライン細胞サイクル活性に接近する。

一実施形態では、ここに記載される化合物の使用は、CDK4/6-複製依存的正常細胞によって細胞サイクルへの迅速のリエントリーを提供するため、細胞は、被験体の血液の中に化合物の濃度レベルが治療有効濃度以下に下がった時点から約40時間未満、36時間、30時間、28時間、24時間、18時間、16時間、14時間、12時間又はより少ない時間以内にプレ治療ベースライン細胞サイクル活性に接近する。

30

#### 【0165】

一実施形態では、CDK4/6-複製依存的正常細胞は、HSPCである。

一実施形態では、CDK4/6複製依存的正常細胞は、腎臓上皮細胞である。

一実施形態では、細胞サイクルへの迅速リエントリーは、同時発生的である。

一実施形態では、ここに記載される化合物の使用は、たとえばHSPC等のCDK4/6-複製依存的正常細胞によって細胞サイクルへの迅速のリエントリーを提供するため、一部の細胞は、細胞サイクル活性のレベルを示し、又は細胞サイクルに進入することができ、たとえば、化合物が、長期間、例えば、連続5日、連続7日、連続10日、連続14日、連続18日、連続21日、連続24日、連続28日、連続35日又はそれ以上の間、投与される治療計画等の、連続治療計画の間に増殖する。

40

一実施形態では、記載された方法に有用な化合物は、オフサイクル期間又はドラッグホリデイの必要無しに、たとえば、21、28、35日又はそれ以上等の連続期間、投与される。

一実施形態では、ここに記載される化合物の使用により、オフサイクル期間、ドラッグホリデイの必要が排除され、又は治療中の共同投与抗新生物薬化合物濃度が低減される。本発明に従い、ここに記載される化合物は、Rbポジティブ増殖異常症を有する被験体へ

50



の化学療法剤として、あらゆる治療スケジュール及び所定の治療過程と調和するあらゆるドーズで、投与することができる。

たとえば化合物は、1日に1回、1日に2回又は1日に3回投与されてもよい。

化合物は、1日おきに、又は3日目ごと、又は4日目ごと、又は5日目ごと、又は6日目ごと又は週に一度、投与されてもよい。

化合物は、一週おき又は毎月投与されてもよい。

#### 【0166】

##### 併用療法

本発明の一つの態様では、ここに開示される化合物は、有益的、追加的又は協力的効果のため、他の治療法と組み合わせて有益に投与することができる。

一実施形態では、本発明の化合物/方法は、Rbポジティブ癌を治療するために、他の治療と組み合わせて用いられる。

第2の治療は、免疫療法であってもよい。

下記の更に詳細に論じられるように、化合物は、抗体、放射性薬剤、又は罹病又は異常増殖細胞に化合物を向けるその他のターゲティング薬剤に接合されてもよい。

別の実施形態では、化合物は、他の製薬又は生物学的薬剤（たとえば抗体）と組み合わせて用いられることにより、複合又は共働アプローチで治療の有効性を増加させる。

一実施形態では、化合物を、典型的に不活化自動反応性T細胞で免疫化に関与するT細胞ワクチン投与で用いることにより、ここに記載されるRbポジティブ癌細胞集団を排除することができる。

別の実施形態では、化合物は、ここに記載される内因性T細胞上及びRbポジティブ癌細胞上の特定の抗原に同時に結合するようにデザインされる抗体である二重特異性T細胞誘導（BiTE）と組み合わせて用いられ、2つのタイプの細胞を結合する。

#### 【0167】

一実施形態では、付加的な治療は、単クローン抗体（MAb）である。

MAbの一部は、癌細胞を破壊する免疫応答を刺激する。

B細胞によって自然に生成される抗体と同様に、これらのMAbは、癌細胞表面を「コーティング」し、免疫系によるその破壊を誘発する。

例えば、ベバシズマブは、腫瘍血管の発現を促進する腫瘍の微小環境において、腫瘍細胞及び他の細胞によって分泌されるタンパク質である血管内皮増殖因子（VEGF）をターゲットにする。

ベバシズマブに結合されれば、VEGFは、その細胞レセプタと相互作用することができず、新しい血液血管の成長に至るシグナリングを防止する。

同様に、セツキシマブ及びパニツムマブは上皮生長因子レセプター（EGFR）をターゲットにし、トラスツマブはヒト上皮生長因子レセプタ2（HER-2）をターゲットにする。

細胞表面に生長因子レセプタを結合するMAbは、ターゲットのレセプタが通常の生育促進信号を送ることを防止する。それらは、アポトーシスを誘発し、免疫系を活性化して、腫瘍細胞を破壊する。

#### 【0168】

癌治療MAbの他のグループは、免疫複合体である。イムノトキシン又は抗体-薬剤接合体と呼ばれることもあるこれらのMAbは、植物等の細胞死滅物質、又は細菌毒素、化学療法剤薬剤又は放射性分子に結合される抗体から成る。

抗体は、癌細胞の表面上のその特定の抗原に接着し、細胞死滅物質は細胞に吸収される。

このように作用するFDA認可の複合MAbは、転移乳癌細胞を発現するHER-2に、細胞増殖を抑制する薬剤DM1を供給する、HER-2分子をターゲットにするアドトラスツマブエムタンシンを含む。

二重特異性抗体（bsAb）又はキメラ抗原リセプター（CAR）を介して癌細胞を認識するために設計されるT細胞による免疫療法は、癌細胞の割出し及び非/遅い割出し亜細胞を除去すること可能性のあるアプローチである。

10

20

30

40

50

二重特異性抗体は、免疫エフェクター細胞の表面上のターゲット抗原及び活性化レセプタを同時に認識することにより、癌細胞を死滅させるために免疫エフェクター細胞を向け直す機会を提供する。

【0169】

他のアプローチとしては、細胞内シグナリングドメインに対する細胞外抗体を融合することによるキメラ抗原リセプターの生成が挙げられる。

キメラ抗原リセプター設計T細胞は、MHC-非依存的方法で、特異的に腫瘍細胞を死滅させることができる。

ある実施形態では、化合物は、他の化学療法剤と組み合わせて被験体に投与されてもよい。

容易な場合は、ここに記載される化合物は、治療計画を単純化するため、他の化学療法剤として同時に投与されてもよい。

ある実施形態では、化合物及び他の化学療法剤は、単一の製剤で提供されてもよい。

一実施形態では、ここに記載される化合物の使用は、他の薬剤で治療計画に併用される。

この薬剤は、タモキシフェン、ミダゾラム、レトロゾール、ボルテゾミブ、アナストロゾール、ゴセレリン、mTOR阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、デュアルmTOR-PI3K阻害剤、MEK阻害剤、RAS阻害剤、ALK阻害剤、HSP阻害剤、(たとえば、HSP70及びHSP90阻害剤又はその組合せ)、BCL-2阻害剤から非限定的に選択される化学療法剤、アポトーシス誘発化合物、GSK690693(ペリホシン)(KRX-0401)GDC-0068、トリシリピン、AZD5363、ホオノキオール、PF-04691502及びミルテフォシン、MK-2206、を非限定的に含むAKT阻害剤、ニボルマブ、CT-011、MK-3475、BMS936558を非限定的に含むPD-1阻害剤、及びP406、ドビチニブ、クイザルチニブ(AC220)、アムバチニブ(MP-470)、タンデュチニブ(MLN518)(ENMD-2076)及びKW-2449、またはこれらの組合せを非限定的に含むAMP-514又はFLT-3阻害剤、と混合することができる。

【0170】

mTOR阻害剤の非限定的な例としては、ラパマイシン及びその類似体、エベロリムス(アフィニトール)、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムス及びデフォロリムスが挙げられる。

P13キナーゼ阻害剤の非限定的な例としては、ワートマニン、デメトキシビリジン、ペリホシン、イデラリシブ、PX-866、IPI-145、BAY80-6946、BEZ235、RP6503、TGR1202(RP5264)、MLN1117(INK1117)、ピクチリシブ、ブバルリシブ、SAR245408(XL147)、SAR245409(XL765)、パロミド529、ZSTK474、PWT33597、RP6530、CUDC-907及びAEZS-136.が挙げられる。

【0171】

MEK阻害剤の非限定的な例としては、トラメチニブ、セルメチニブ、MEK162、GDC-0973(XL518)及びPD0325901が挙げられる。

RAS阻害剤の非限定的な例としては、レオリシン及びsiG12Dローダーが挙げられる。

ALK阻害剤の非限定的な例としては、クリゾチニブ、AP26113及びLDK378が挙げられる。

HSP阻害剤の非限定的な例としては、ゲルダナマイシン又は17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG)及びラジシコールが挙げられる。

特定の実施形態では、ここに記載される化合物は、レトロゾールやタモキシフェンと組み合わせて投与される。

【0172】

ここに記載される化合物と組み合わせて使用可能な他の化学療法剤は、それらの抗新生物性効果のために細胞サイクル活性を必要としない化学療法剤を含むが、これに限定され

10

20

30

40

50

るものではない。

一実施形態では、ここに記載されるCDK4/6阻害物質は、(イマチニブメシル酸塩(Gleevec(登録商標)))イマチニブメシル酸塩(Gleevec(登録商標))、イマチニブメシル酸塩(Gleevec(登録商標));)ダサチニブ(Sprycel(登録商標))、ニロチニブ(Tasigna(登録商標))、ボスチニブ(Bosulif(登録商標))、トラスツズマブ(ハーセプチン(登録商標))、ペルツズマブ(PerjetaTM)、ラパチニブ(Tykerb(登録商標))、ゲフィチニブ(イレッサ(登録商標))、エルロチニブ(タルセバ(登録商標))、セツキシマブ(アービタックス(登録商標))、パニツムマブ(ベクティビックス(登録商標))、バンデタニブ(Caprelsa(登録商標))、ベムラフェニブ(Zelboraf(登録商標))、ボ  
 リノスタット(ゾリンザ(登録商標))、ロミデプシン(Istodax(登録商標))、ベキサロテン(Tagretin(登録商標))、アリトレチノイン(Panretin(登録商標))、トレチノイン(Vesanoïd(登録商標))、カーフィルゾミブ(KyprolisTM)、プララトレキサート(Folotylin(登録商標))、ペバシズマブ(Avastin(登録商標))、ジフ-アフリパーセプト(Zaltrap(登録商標))、ソラフェニブ(Nexavar(登録商標))、スニチニブ(Sutent(登録商標))、パゾパニブ(Votrient(登録商標))、レゴラフェニブ(Stivarga(登録商標))及びカボザンチニブ(Cometriq(登録商標))から、非限定的な例として選択される化学療法剤と併用してもよい。

#### 【0173】

特定の態様では、付加的な治療薬剤は、抗炎症薬、化学療法剤、放射治療薬、付加的な治療薬剤又は免疫抑制因子である。

適切な化学療法剤の非限定的な例としては、放射性分子、細胞障害抗体又は細胞毒性薬剤と呼ばれる毒物が挙げられ、これには細胞、薬剤及びリポソームの生存度に有害なあらゆる薬剤又は化学療法剤化合物を含む他のベシクルを含む。

#### 【0174】

汎用の抗癌医薬品は、以下を含む：

ピンクリスチン(Oncovin(登録商標))又はリポソーム型ピンクリスチン(Marqibo(登録商標))、ダウノルビシン(ダウノマイシン又はCerubidine(登録商標))又はドキソルビシン(アドリアマイシン(登録商標))、シタラビン(cytosine arabinoside、ara-C又はCytosar(登録商標))、エルアスパラギナーゼ(Elspar(登録商標))又はPEG-L-アスパラギナーゼ(pegaspargase又はOncaspar(登録商標))、エトポシド(VP-16)、テニポシド(Vumon(登録商標))、6-メルカプトプリン(6-MP又はPurinethol(登録商標))、メトトレキサート、シクロホスファミド(Cytosan(登録商標))、プレドニゾン、デキサメタゾン(Decadron)、イマチニブ(Gleevec(登録商標))、ダサチニブ(Sprycel(登録商標))、ニロチニブ(Tasigna(登録商標))、ボスチニブ(Bosulif(登録商標))及びボナチニブ(Iclusig(登録商標))。

#### 【0175】

付加的な適切な化学療法剤の非限定的な例としては、1-デヒドロテストステロン、5フルオロウラシルダカルバジン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、アクチノマイシンD、アドリアマイシン、アルデスロイキン、アルキル化剤、アロプリノールナトリウム、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、アントラマイシン(AMC)、抗分裂剤、シスジクロロジアミンプラチナ(II)(DDP)シスプラチン)、ジアミノジクロロプラチナ、アンスラサイクリン、抗生物質、アンチメタボライ、アスパラギナーゼ、BCGライブ(膀胱内)、リン酸ベタメタゾンナトリウム及び酢酸ベタメタゾン、ピカルタミド、硫酸プレオマイシン、ブスルファン、カルシウムロイコボリン、カリケアマイシン、カペシタピン、カルボプラチン、ロムスチン(CCNu)、カルマスティン(BSNU)、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、コルヒチン、複合エストロ

ゲン、シクロホスファミド、シクロホスファミド、シタラビン、シタラビン、サイトカラシンB、シトキサン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダクチノマイシン（以前はアクチノマイシン）、ダウノルビシンHCL、ダウノルビシンクエン酸塩、デニロイキンディフィトックス、デクスラゾキサン、ジブロモマンニトール、ジヒドロキシアントラシンジオン、ドセタキセル、ドラセトロンメシル酸塩、ドキシソルビシンHCL、ドロナビノール、大腸菌エルアスパラギナーゼ、エメチン、エポエチン、エルウィニア属L-アスパラギナーゼ、エストロゲンエステル、エストラジオール、リン酸エストラムスチンナトリウム、エチジウムブロマイド、エチニルエストラジオール、エチドロロン酸、エトボシドシトロボラム因子、リン酸エトボシド、フィルグラスチム、フロキシウリジン、フルコナゾール、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォルリン酸、ゲムシタピンHCL、グルココルチコイド、ゴセレリン酢酸塩、グラミシジンD、グラニセトロンHCL、ヒドロキシウレア、イダルビシンHCL、イホスファミド、インターフェロン-2b、イリノテカンHCL、レトロゾール、ロイコボリンカルシウム、酢酸ロイプロリド、レバミゾールHCL、リドカイン、ロムスチン、メイタンシノイド、メクロレタミンHCL、メドロキシプロゲステロンアセテート、メゲストロールアセテート、メルファランHCL、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、メチルテストステロン、ミトラマイシン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド酢酸塩、オンダンセトロンHCL、パクリタキセル、パミドロロン酸二ナトリウム、ペントスタチン、ピロカルピンHCL、プリカマイシン、カルマスティン注入によるポリフェプロサン20、ポルフィマーナトリウム、プロカイン、プロカルバジンHCL、プロブラノロール、リツキシマブ、サルグラモスチム、ストレプトゾトシン、タモキシフェン、タキソール、テニボシド、テニボシド、テストラクトン、テトラカイン、チオテパクロラムブシル、チオグアニン、チオテパ、トボテカンHCL、トレミフェンクエン酸塩、トラスツズマブ、トレチノイン、バルビシン、硫酸ピンブラスチン、硫酸ピンクリスチン及び酒石酸ビンレルピンが挙げられる。

#### 【0176】

ここに開示される化合物と組み合わせて投与されてもよい付加的な治療薬剤は、ベバシズマブ、スニチニブ、ソラフェニブ、2-メトキシエストラジオール又は2ME2、フィナスネート、バタラニブ、バンデタニブ、アフリバーセプト、ボロシキシマブ、エタラシズマブ(MEDI-522)、シレンギチド、エルロチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ゲフィチニブ、トラスツズマブ、ドビチニブ、フィギツムマブ、アタシセプト、リツキシマブ、アレムツズマブ、アルデスロイキン、アトリズマブ、トシリズマブ、テムシロリムス、エベロリムス、ルカツムマブ、ダセツズマブ、HLL1、hN901-DM1、アチブリモド、ナタリズマブ、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ、マリゾミブ、タネスピマイシン、サキナビルメシル酸塩、リトナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩、ベリノスタット、パノビノスタット、マバツムマブ、レクサツムマブ、ドゥラネルミン、ABT-737、オブリメルセン、プリチデブシン、タルマピモド、P276-00、エンザスタウリン、チピファルニブ、ペリホシン、イマチニブ、ダサチニブ、レナリドマイド、サリドマイド、シンバスタチン及びセレコキシブを含んであってもよい。

#### 【0177】

本発明の一つの態様では、ここに記載される化合物は、少なくとも1つの免疫抑制因子と併用してもよい。

#### 【0178】

免疫抑制因子は、好ましくは、カルシニューリン阻害剤、例えばシクロスポリン又はアスコマイシン、例えばシクロスポリンA(NEORAL(登録商標))、FK506(タクロリムス)、ピメクロリムス、mTOR阻害剤、例えばラパマイシン又はその誘導体、例えばシロリムス(RAPAMUNE(登録商標))、エベロリムス(Certican(登録商標))、テムシロリムス、ゾタロリムス、パイオリムス-7、パイオリムス-9、ラパログ、例えばリダフォロリムス、アザチオプリン、キャンパス1H、S1Pレセプタモジュレーター、例えばフィンゴリモド又はその類似物、抗IL-8抗体、ミコフェノール

酸又はその塩、例えばナトリウム塩又はそのプロドラッグ、例えばミコフェノール酸モフェチル (CELLCEPT (登録商標))、OKT3 (ORTHOCLONE OKT3 (登録商標))、プレドニソン、ATGAM (登録商標)、THYMOGLOBULIN (登録商標)、ブレキナルナトリウム、OKT4、T10B9.A-3A、33B3.1、15-デオキシスベルグアリン、トレスベリムス、レフルノミドARAVA (登録商標)、CTLA4-Ig、抗CD25、抗IL2R、バシリキシマブ (SIMULECT (登録商標))、ダクリズマブ (ZENAPAX (登録商標))、ミゾリピン、メトトレキサート、デキサメタゾン、ISAIX-247、SDZ ASM 981 (ピメクロリムス、Eliel (登録商標))、CTLA4Ig (アバタセプト)、ベラタセプト、LFA31gnエタネルセプト (ImmunexによりEnbrel (登録商標)として販売)、アダリマブ (Humira (登録商標))、インフリキシマブ (Remicade (登録商標))、抗LFA-1抗体、ナタリズマブ (Antegren (登録商標))、エンリモマブ、ガビリモマブ、抗胸せん細胞免疫グロブリン、シプリズマブ、アレファセプトエファリズマブ、ペンタサ、メサラジン、アサコール、リン酸コデイン、ペノリラート、フェンブフェン、ナプロシン、ジクロフェナク、エトドラク及びインドメタシン、アスピリン及びイブプロフェンから成る群より選択される。

10

#### 【0179】

特定の実施形態では、ここに記載される化合物は、他の化学療法剤による治療の前の被検者、他の化学療法剤による治療の間の被検者、他の化学療法剤の投与の後の被検者、又はその組合せの被検者に投与される。

20

ある実施形態では、より高用量 (化学療法剤ドーズ強度を上昇) 又はより高頻度で (化学療法剤ドーズ密度を上昇) 他の化学療法剤を投与できるよう、化合物を選択して被験体に投与してもよい。

高ドーズ密度の化学療法剤は、標準的な化学療法剤治療計画において、薬剤を、治療間の時間を短くして与える化学療法剤治療計画である。

化学療法剤用量強度ないしドーズ強度とは、単位時間当たり投与される化学療法剤の単位ドーズを示す。

投与されるドーズ、投与の時間的間隔、又はその両方を変えることにより、ドーズ強度を増加又は減少させることができる。

#### 【0180】

30

本発明の一実施形態では、ここに記載される化合物は、非DNA損傷ターゲット抗腫瘍薬又は造血成長因子剤等の他の薬剤との協調療法で投与されてもよい。タイムリーではない造血成長因子の投与が深刻な副作用を有し得ることが、最近報告されている。たとえば、成長因子のEPOファミリーの使用が、動脈高血圧、脳痙攣、高血圧性脳症、血栓塞栓症、鉄過負荷、インフルエンザ等の症候群及び静脈血栓に関連していた。成長因子のG-CSFファミリーは、脾臓肥大及び断裂、呼吸窮迫症候群、アレルギー性反応及び鎌型赤血球合併症に関連している。

ここに記載した半減期の短い選択的化合物の投与と、例えば影響を受けた細胞が成長停止状態にはない時点で造血成長因子のタイムリーな投与を行う本発明の方法とを組み合わせることにより、成長因子の量を低減して望ましい治療利益を達成しつつ不必要な副作用を最小にすることが可能となる。

40

#### 【0181】

一実施形態では、成長因子は、CDK4/6複製依存的正常細胞 (たとえばHSPC) への化合物の効果が休止した時に投与される。

したがって、この実施形態では、抗新生物性治療計画において、ここに記載される選択的化合物を使用することにより、被験体が受ける成長因子の量を減らすことが可能になり、何故なら、ターゲットの造血細胞は、他のCDK4/6阻害物質 (たとえばPD0332991) の場合よりも迅速に細胞サイクルにリエントリーするだろうからである。

さらに、ここに記載される化合物を用いてG1期停止後に迅速な細胞サイクルにリエントリーすることにより、造血細胞系の再結合を援助し成長因子効果を最大にする、すなわ

50

ち、成長因子が最も有効である時に、造血成長因子を投与する時間を定める能力を与える。

#### 【0182】

このように、一実施形態では、ここに記載される化合物又は方法の使用は、造血成長因子と併用され、ここで造血成長因子の非限定的な例としては、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF、たとえば、ニューボジェン（フィルグラスチン）、ニューラスト（釘-フィルグラスチン）又はレノグラスチムとして販売）、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF（たとえばモルグラモスチム及びサルグラモスチム（ロイキン）として販売））、M-CSF（マクロファージコロニー刺激因子）、トロンボポイエチン（巨核球成長発現因子（MGDF）（たとえばロミプロスチム及びエルトロンボパグとして販売））、インターロイキン（IL）-12、インターロイキン-3、インターロイキン-11（脂肪生成抑制因子又はオプレルベキン）、SCF（幹細胞因子、スティール因子、キット-リガンド又はKL）及びエリスロポイエチン（EPO）及びそれらの誘導体（たとえばDarbopoietin、Epocept、Nanokine、EpoFit、Epogin、Eprex及びProcritとしてのエポエチンa、たとえばNeoRecormon、Recormon及びMicerとしてのエポエチンとして販売）、エポエチン-デルタ（たとえばDynepoとして販売）、エポエチン-オメガ（たとえばEpomaxとして販売）、エポエチンゼータ（たとえばSilapo、及び、Reacritとして販売）ならびにたとえばEpocept、EPOTrust、EryproSafe、Repeitin、Vintor、EpoFit、Erykine、Wepox、Espogen、Relipoeitin、Shanpoietin、Zyrop及びEPIAO）が挙げられる。

#### 【0183】

一実施形態では、CDK4/6阻害物質は、造血成長因子の投与前に、投与される。

一実施形態では、HSPCに対する化合物の効果が消失するように、造血成長因子投与時間が定められる。

一実施形態では、成長因子は、ここに記載される化合物の投与の少なくとも20時間後に投与される。

所望の場合、ここに記載される化合物の複数のドーズが被験体に投与されてもよい。

代替的には、被験体は、ここに記載される化合物の単一ドーズを与えられてもよい。

例えば、CDK4/6-複製依存的正常細胞がG1期停止となるように、化合物は投与されてもよく、ここでは化合物のG1-停止効果が迅速に消失するため、大多数の正常細胞は、細胞サイクルにリエントリーし、曝露の直後に、例えば約24-48時間以下以内に、複製が可能になり、化合物の次の投与まで複製が継続する。

一実施形態では、化合物の投与により、G1期停止間のCDK4/6-複製依存的正常細胞のサイクリング及び細胞サイクルへのリエントリーが可能となり、反復的なドーズ治療計画、たとえば長期反復ドーズ治療計画に適合するようになる。

ある実施形態では、CDK4/6-複製依存的正常細胞は、ここに記載される化合物の複数回の限定的に時間を空けた投与により、より長い期間、たとえば数時間、数日、数週および/または数月にわたって、停止することができる。

化合物抑制性菌体内効果の消失に際して、CDK4/6-複製依存的正常細胞、たとえばHSPC等が細胞サイクルへ迅速にリエントリーするため、細胞は、たとえばPD0332991等のG1期停止プロファイルが長いCDK4/6阻害物質の場合よりも迅速に、細胞システムを再構成することができる。

#### 【0184】

ここに記載される化合物によってもたらされる副作用、特に骨髄抑制が低減することにより、ドーズ増大（例えば固定期間にさらなる治療を行ってもよい）が可能となり、そしてそれはより良好な有効性をもたらす。したがって、ここに開示する方法は、毒性が低く有効性の高い療法をもたらすことができる。

適切な場合、経口、局所、鼻腔内、吸入、静脈、又はあらゆる他の望ましい投与形態のために、小分子を調製することができる。

10

20

30

40

50

ここに記載される方法の中に有用な化合物は、C D K 4 及び C D K 6 の少なくとも一つを選択的に抑制し又は R b ポジティブ癌の細胞複製の阻害を通して抑制する選択的 C D K 4 / 6 阻害物質化合物である。

【 0 1 8 5 】

一実施形態では、ここに記載される化合物は、C D K 4 / C y c D 1 I C 5 0 リン酸化アッセイで計測される C D K 4 に対する I C 5 0 を有し、これは、C D K 2 / C y c E I C 5 0 リン酸化アッセイで計測された場合に、C D K 2 に対する化合物の I C 5 0 に比べて、少なくとも 1 5 0 0 倍以上低い。

一実施形態では、C D K 4 / 6 阻害物質は、P D 0 3 3 2 9 9 1 よりも、少なくとも約 1 0 倍以上有効である（すなわち、少なくとも 1 0 倍以上低い C D K 4 / C y c D 1 リン酸化アッセイにおける、I C 5 0 を有する）。

ここに記載される化合物の使用は、C D K 4 / 6 依存的細胞に選択的 G 1 期停止を誘発することができる（例えば、細胞ベースのインビトロアッセイで測定した場合に）。

一実施形態では、C D K 4 / 6 阻害物質は、G 2 / M 期及び S 期で C D K 4 / 6 依存的細胞のパーセンテージを低減させつつ、G 1 期に C D K 4 / 6 依存的細胞のパーセンテージを上昇させることができる。

【 0 1 8 6 】

一実施形態では、化合物は、C D K 4 / 6 依存的細胞において実質的に純粋な（すなわち、「完全な」）G 1 細胞サイクル進行の停止を誘発し、例えば、ここで、化合物による治療は、細胞サイクル進行の停止を誘発するため、標準分析法（例えばプロピジウムヨウ化物（P I）染色又はその他）によって画定するように、大部分の細胞は G 1 に停止され、結合された G 2 / M 及び S 期の中に細胞の集団が、全細胞集団の約 3 0 % 未満、約 2 5 % 未満、約 2 0 % 未満、約 1 5 % 未満、約 1 0 % 未満、約 5 % 未満、約 3 % 未満またはそれ以下になる。

細胞の集団の細胞段階を評価する方法は、当該技術分野で知られており（たとえば、米国特許出願公開番号第 2 0 0 2 / 0 2 2 4 5 2 2 号を参照）、これは、血球計算分析顕微鏡分析、勾配遠心、湿式粉碎、免疫蛍光法を含む蛍光技術及びこれらの組合せを含む。

血球計算技術は、D N A 結合染料等の、標識剤又は染色法に細胞を露出することを含み、例えば、P I、及びフローサイトメトリーによって細胞 D N A 含有率を分析することが含まれる。

免疫蛍光法は、たとえばチミジン類似体（例えば、5 - プロモ - 2 - デオキシウリジン（B r d U）又はヨウ化デオキシウリジン）等の特定の細胞サイクル指標を、蛍光抗体で検出することを含む。

ある実施形態では、ここに記載される化合物の使用により、特に、C D K 2 等、C D K 4 及び又は C D K 6 以外のキナーゼの阻害に関連したオフターゲット効果が低減され又は実質的に無くなるが、それは、ここに記載される化合物は、C D K 2 に対して弱い阻害剤（例えば > 1  $\mu$  M I C 5 0）であるからである。

さらに、C D K 4 / 6 に対する高い選択性のため、ここに記載される化合物の使用は、C D K 4 / 6 - 非依存的細胞の細胞サイクル進行の停止を誘発してはならない。

さらに、G 1 期停止効果の短期の過渡的性質のため、C D K 4 / 6 - 複製依存的正常細胞は、P D 0 3 3 2 9 9 1 の使用が提供する場合に比べて比較的より迅速に細胞サイクルにリエントリーし、その結果、化学療法剤の治療と治療の間での H S P C の複製能力のため、一実施形態では、長期治療計画の間の血液欠乏のリスクが減少する。

【 0 1 8 7 】

本発明の一つの態様では、ここに開示される化合物は、放射線療法、化学療法剤又は他の治療薬剤を伴うあらゆる治療療法と組み合わせて、有益に投与されてもよい。

付加的な実施形態では、ここに開示される化合物は、自己免疫異常症をターゲットにする治療薬剤と組み合わせて、有益に投与されてもよい。

【 0 1 8 8 】

薬剤接合体

10

20

30

40

50

一実施形態では、ここに記載される目的のための活性化合物の活性は、罹病又は異常増殖している細胞をターゲットにする又は活性、デリバリー、薬物動態学又は他の有益な特性を改良する薬剤への接合を通して、増大させてもよい。

たとえば、化合物は抗体-薬剤接合体 (ADC) として投与されてもよい。

特定の実施形態では、ここに記載される選択化合物は、抗体又は抗体フラグメントとの接合又は組合せで投与されてもよい。

抗体のフラグメントが、化学又は遺伝子のメカニズムによって生成されてもよい。

抗体フラグメントは、フラグメントに結合した抗原であってもよい。

例えば、フラグメントを結合している抗原は、F a b、F a b'、(F a b')<sub>2</sub> 又は F<sub>v</sub> から選択されてもよい。

抗体フラグメントは、F a b であってもよい。

一価の F (a b) フラグメントは、1つの抗原結合部位を有する。

抗体は二価の (F a b')<sub>2</sub> フラグメントでもよく、これは S-S 結合によって結合される領域を結合する2つの抗原を有する。

#### 【0189】

一実施形態では、抗原フラグメントは、(F a b')<sub>2</sub> である。

F (a b')<sub>2</sub> フラグメントへの還元により、他の分子への接合のために有用なフリーなスルフヒドリル基を有する2つの一価の F a b' フラグメントを生成する。

ここに記載される選択化合物は、F<sub>v</sub> フラグメントとの接合又は組合せで投与されてもよい。

F<sub>v</sub> フラグメントは、I g G 及び I g M クラス抗体の酵素の分割から製造される最も小さなフラグメントである。

F<sub>v</sub> フラグメントは、V H 及び V C 領域から製造される抗原結合部位を有するが、それらは C H 1 及び C L 領域を有しない。

V H 及び V L 鎖は、非共有結合的相互作用によって、F<sub>v</sub> フラグメント内に一緒に保持される。

一実施形態では、ここに記載される選択化合物は、S c F<sub>v</sub>、ドメイン抗体、二重特異性抗体、三重特異性抗体、四重特異性抗体、ビス-s c F<sub>v</sub>、低分子化抗体、F a b<sub>2</sub> 又は F a b<sub>3</sub> 抗体フラグメントから成る群より選択される抗体フラグメントと組み合わせて投与されてもよい。

一実施形態では、抗体フラグメントは S c F<sub>v</sub> である。

遺伝子工学方法は、柔軟なペプチドに結合される V H 及び V L ドメインを含む F<sub>v</sub> タイプフラグメントである単一鎖状可変フラグメント (S c F<sub>v</sub>) の生産を可能にする。

リンカーが少なくとも12残留基の長さの場合、S c F<sub>v</sub> フラグメントは一次単一遺伝子性である。

V-ドメイン及びリンカー長の配向を操作することにより、生成する F<sub>v</sub> 分子リンカー形態を変えることができ、これは3~11残留基の長さに生成した s c F<sub>v</sub> 分子であり、官能性 F<sub>v</sub> ドメインに折り畳むことができない。

二価二重特異性抗体を生成するために、これらの分子は、第2の s c F<sub>v</sub> 分子と結合されてもよい。

#### 【0190】

一実施形態では、ここに記載される選択化合物と組み合わせて投与される抗体フラグメントは、二価二重特異性抗体である。

リンカー長が3残留基より短い場合、s c F<sub>v</sub> 分子は三重特異性抗体又は四重特異性抗体に関連づけられる。

一実施形態では、抗体フラグメントは三重特異性抗体である。

一実施形態では、抗体フラグメントは四重特異性抗体である。

多価 s c F<sub>v</sub> s は、抗体フラグメントのオフ率を低減する2つのさらなるターゲット抗原と結合することにより、それらの標的抗原に対して、その一価の対応物よりも大きな官能性結合親和力を有する。

10

20

30

40

50



一実施形態では、抗体フラグメントは低分子化抗体である。

低分子化抗体は、集合して二価ダイマーになる s c F v - C H 3 融合タンパクである。

一実施形態では、抗体フラグメントはビス-s c F v フラグメントである。

ビス-s c F v フラグメントは二重特異性である。

2つの異なる可変ドメインを有する小型化された S c F v フラグメントを生成することにより、これらのビス-s c F v 分子が、2つの異なるエピトープに同時に結合することが可能になる。

一実施形態では、ここに記載される選択化合物は、二重特異性ダイマー ( F a b 2 ) 又は三重特異性ダイマー ( F a b 3 ) との接合又は組合せで投与される。

また、遺伝学的方法を用いて、二重特異性 F a b ダイマー ( F a b 2 ) 及び三重特異性 F a b トリマー ( F a b 3 ) を生成する。

これらの抗体フラグメントは、一度に2つ ( F a b 2 ) 又は3つ ( F a b 3 ) の異なる抗原を結合することができる。

#### 【 0 1 9 1 】

一実施形態では、ここに記載される選択化合物は、r I g G 抗体フラグメントとの接合又は組合で投与される。

r I g G 抗体フラグメントとは、還元 I g G ( 7 5 , 0 0 0 ダルトン ) 又は半 I g G のことをいう。

それは、ヒンジ領域 S - S 結合だけを選択的に還元した生成物である。

いくつかの S - S 結合が I g G の中に発生するが、ヒンジ領域中 S - S 結合は、最もアクセス容易で、特に2-メルカプトエチルアミン ( 2 - M E A ) 等のマイルドな還元剤で最も容易に還元可能である。

半 I g G は、抗体固定化又は酵素標識の接合のためのターゲット可能な曝露ヒンジ領域スルフヒドリル基をターゲットにする目的で、頻繁に調製される。

#### 【 0 1 9 2 】

別の実施形態では、ここに記載される選択された活性化化合物は、放射性同位体に結合されて、周知当該技術分野で方法を用いて有効性を増加させることができる。

R b ポジティブ癌細胞に対して有用であるあらゆる放射性同位体は、接合体に取り込まれてもよく、たとえば、非限定的に、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{192}\text{Ir}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{90}\text{Sr}$ 、 $^{198}\text{Au}$ 、 $^{226}\text{Ra}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{241}\text{Am}$ 、 $^{252}\text{Cf}$ 、 $^{60}\text{Co}$  又は  $^{137}\text{Cs}$  が挙げられる。

#### 【 0 1 9 3 】

リンカー化学が、薬剤接合体の有効性及び許容度に重要となり得ることが、指摘される。

チオエーテルにリンクされた T - D M 1 は、二硫化物リンカーバージョンに対する血清安定性を上昇させ、エンドソームの分解を経ると考えられ、細胞毒薬剤の細胞内発散をもたらし、それにより、有効性及び許容度を改良する。B a r g i n e a r , M . F . a n d B u d m a n , D . R . , T r a s t u z u m a b D M 1 , A r e v i e w o f t h e n o v e l i m m u n e - c o n j u g a t e f o r H E R 2 - o v e r e x p r e s s i n g b r e a s t c a n c e r , T h e O p e n B r e a s t C a n c e r J o u r n a l , 1 : 2 5 - 3 0 , 2 0 0 9 を参照。

#### 【 0 1 9 4 】

初期の及び最近の抗体-薬剤接合体、論述中の薬剤、リンカー化学の例、並びに、本発明に使用可能な製品の発現のターゲットの種類は、以下のレビューに見出すことができる。

C a s i , G . a n d N e r i , D . , A n t i b o d y - d r u g c o n j u g a t e s : b a s i c c o n c e p t s , e x a m p l e s a n d f u t u r e p e r s p e c t i v e s , J . C o n t r o l R e l e a s e 1 6 1 ( 2 ) : 4 2 2 - 4 2 8 , 2 0 1 2 , C h a r i , R . V . , T a r g e t e d c a n c e r t h e r a p y : c o n f e r r i n g s p e c i f i c i t y t o c y t o t o x i c d r u g s , A c c . C h e m . R e v . , 4 1 ( 1 ) : 9 8 - 1 0 7 , 2 0 0 8 , S a p r a , P . a n d S h o r , B . , M o n o c l o n a l a n t i b o d y - b a s

10

20

30

40

50

ed therapies in cancer: advances and challenges, *Pharmacol. Ther.*, 138(3):452-69, 2013, Schliemann, C. and Neri, D., Antibody-based targeting of the tumor vasculature, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1776(2):175-92, 2007, Sun, Y., Yu, F., and Sun, B.W., Antibody-drug conjugates as targeted cancer therapeutics, *Ya o Xue Xue Bao*, 44(9):943-52, 2009, Teicher, B.A., and Chari, R.V., Antibody conjugate therapeutics: challenges and potential, *Clin. Cancer Res.*, 17(20):6389-97, 2011, Firer, M.A., and Gellerman, G.J., Targeted drug delivery for cancer therapy: the other side of antibodies, *J. Hematol. Oncol*, 5:70, 2012, Vlachakis, D. and Kossida, S., Antibody Drug Conjugate bioinformatics: drug delivery through the letterbox, *Comput. Math. Methods Med.*, 2013; 2013:282398, Epub 2013 Jun 19, Lambert, J.M., Drug-conjugated antibodies for the treatment of cancer, *Br. J. Clin. Pharmacol*, 76(2):248-62, 2013, Concalves, A., Tredan, O., Villanueva, C. and Dumontet, C., Antibody-drug conjugates in oncology: from the concept to trastuzumab emtansine (T-DM1), *Bull. Cancer*, 99(12):1183-1191, 2012, Newland, AM, Brentuximab vedotin: a CD-30-directed antibody-cytotoxic drug conjugate, *Pharmacotherapy*, 33(1):93-104, 2013, Lopus, M., Antibody-DM1 conjugates as cancer therapeutics, *Cancer Lett.*, 307(2):113-118, 2011, Chu, Y.W. and Poison, A., Antibody-drug conjugates for the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia, *Future Oncol*, 9(3):355-368, 2013, Bertholjotti, I., Antibody-drug conjugate - a new age for personalized cancer treatment, *Chimia*, 65(9):746-748, 2011, Vincent, K.J., and Zurini, M., Current strategies in antibody engineering: Fc engineering and pH-dependent antigen binding, bispecific antibodies and antibody drug conjugates, *Biotechnol. J.*, 7(12):1444-1450, 2012, Haeuw, J.F., Caussanel, V., and Beck, A., Immunoconjugates, drug-armed antibodies to fight against cancer, *Med. Sci.*, 25(12):1046-1052, 2009 及び Govindan, S.V., and Goldenberg, D.M., Designing immunoconjugates for cancer therapy, *Expert Opin. Biol. Ther.*, 12(7):873-890, 2012。

【0195】

医薬品組成物及び用量形態

10

20

30

40

50

ここに記載される活性化合物、または、その塩、同位体的類似体、又は、プロドラッグは、所望された治療結果を達成するあらゆる適切なアプローチを用いているホストに、有効量で投与することができる。

投与される活性化合物の量及びタイミングは、無論、治療されているホスト、監督する医学専門家の指導、曝露の時間経過、投与の方法、特定の活性化合物の薬物動態特性、及び処方している医師の判断によって定められる。

したがって、ホストの多様性のため、以下の用量はガイドラインであり、そして、医師は、ホストに適切であると考えられる治療を達成するため、化合物のドーズを漸増することができる。

要求される治療の程度の考慮において、医師は、ホストの年齢及び体重、既存の疾病の存在、ならびに他の疾病の存在等、様々な因子のバランスをとることができる。

10

#### 【0196】

医薬組成物は、経口、静脈又は、後で更に詳しく議論されるエアゾール投与を非限定的に含む、投与のあらゆる望ましいルートに対して調製可能である。

ここに記載されるあらゆる活性化合物の治療的に有効な用量は、患者のコンディション、大きさ及び年齢ならびにデリバリーのルートに応じて、健康管理開業医によって決定される。

1つの非限定された実施形態では、約0.1～約200mg/kgの用量が、治療有効性を有しており、この全ての重量が、活性化合物の重量に基づいて計算され、それは塩が用いられる場合を含んでいる。

20

#### 【0197】

ある実施形態では、用量は、約1μMと、5、10、20、30又は40μMとの間までの活性化合物の血清中濃度を提供するために必要な化合物の量とすることができる。

ある実施形態では、約10mg/kg～約50mg/kgの用量を、経口薬投与のために用いることができる。

典型的には、約0.5mg/kg～5mg/kgの用量を、筋肉内投与のために用いることができる。

#### 【0198】

ある実施形態では、用量は、約1μmol/kg～約50μmol/kgとしてもよく、又は任意に、静脈又は経口投与のための化合物につき、約22μmol/kg～約33μmol/kgとしてもよい。

30

経口薬用量の形態は、活性材料のあらゆる適切な量を含むことができ、たとえば錠剤当たり5mgから50、100、200又は500mgまでを含み、又はその他の固体投与形態であってもよい。

#### 【0199】

ここに開示する方法に従い、ここに記載される薬学的に活性化合物は、固体として、又は、液体として経口で投与されてもよく、又は筋内に、静注で、又は、溶液、懸濁液又はエマルジョンとして吸入によって投与することができる。

また、ある実施形態では、化合物又は塩は、リポソーム型懸濁液として、吸入、静注、又は筋内に投与することができる。

40

#### 【0200】

吸入で投与する場合は、活性化合物又は塩は、あらゆる望ましい粒子サイズを有する複数の固体粒子又は液滴の形態とすることができ、このサイズはたとえば、約0.01、0.1または0.5～約5、10、20ミクロン以上としてもよく、任意に約1～約2ミクロンとしてもよい。

本発明の中に開示される化合物は、たとえば経口薬又は静脈ルートで投与されるときに、良好な薬物動態及び薬力学特性を実証した。

#### 【0201】

医薬組成物は、ここに記載される活性化合物又はその薬理学的に許容される塩を、あらゆる薬理学的に許容されるキャリア中に、含むことができる。

50

溶液が要求される場合、水溶性化合物又は塩のために選択すべきキャリアは、水であってもよい。水溶性化合物又は塩に関して、有機ビヒクル、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はそれらの混合物が、適切となり得る。後者の例では、有機ビヒクルは、相当量の水を含むことができる。溶液のいずれの場合でも、当該技術分野で人々に知られている適切な方法で、その後殺菌ができ、例示としては、0.22ミクロンフィルタによる濾過が挙げられる。殺菌に引き続き、溶液を、適切な容器、例えば発熱物質を除去されたガラスバイアルに分配することができる。その分配は、任意に無菌方法によりなされる。殺菌されたクロージャを、その後バイアル上に置くことができ、望ましい場合は、バイアルの内容物を凍結乾燥することができる。

#### 【0202】

活性化合物又はそれらの塩に加えて、医薬組成物を、他の添加剤、例えばpH調整剤等を含むことができる。特に、有用なpH調整剤は、例えば塩酸等の酸、塩基、又は、たとえば乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム又はグルコン酸ナトリウム等のバッファを含む。さらに、この配合は、抗菌防腐剤を含むことができる。有用な抗菌防腐剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン及びベンジルアルコールが挙げられる。製剤が、マルチドーズ使用のために設計されるバイアル内に置かれた際に、抗菌防腐剤が典型的に用いられる。

#### 【0203】

ここに記載される医薬組成物を、当該技術分野で周知の技術を用いて凍結乾燥することができる。経口薬投与に対しては、医薬品組成物は、溶液、懸濁液、錠剤、錠剤、カプセル、粉体等の形態をとることができる。たとえばポリビニルピロリドン、蔗糖、ゼラチン及びアラビアゴム等の結着剤と共に、デンプン（例えば、ジャガイモ又はタピオカ澱粉）等の様々な崩壊剤及び特定の錯ケイ酸塩に加えて、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸カルシウム等の様々な賦形剤を含んでいる錠剤を用いてもよい。

さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルカムパウダー等の平滑剤は、目的物を錠剤にするために、しばしば非常に有用である。類似したタイプの固体の組成物は、柔らかい及び堅い充填ゼラチンカプセル内で、フィラーとして用いられてもよい。これに関連して、この材料は、ラクトース又はラクトースならびに高分子量ポリエチレングリコールも含んでいる。

#### 【0204】

水性懸濁液や万能薬が経口薬投与のために望ましい場合は、ここにホスト要件を開示する化合物は、様々な甘味料、香料、色素、乳化剤及び/又は沈澱防止剤、ならびに、水、エチルアルコール、プロピレングリコール、グリセリン及びその様々な類似の組合せとしてこの希釈液と混合することができる。

#### 【0205】

ここに記載される構成要件のさらに別の実施形態では、ここに記載される活性化合物又はその塩を含んだ注射可能な、安定した、無菌の製剤が、密封容器内の単位用量形態で提供される。この化合物又は塩は、凍結乾燥物の形態で提供され、どちらが、適切な薬理学的に許容されるキャリアで戻し、ホストへの注入のために適切な液状製剤を形成する。化合物又は塩が実質的に水不溶性である場合、生理的に容認可能な十分な量の乳化剤を、水性キャリア中に化合物又は塩を乳化させるに十分な量で用いることができる。

特に有用な乳化剤には、ホスファチジルコリン類及びレシチンが含まれる。ここに提供されている付加的な実施形態は、ここに開示される活性化合物のリポソーム型製剤を含む。

#### 【0206】

リポソーム型懸濁液を形成するための技術は、当該技術分野に周知である。化合物が従来のリポソーム技術を用いた水可溶性塩である場合、同じものが、脂肪小胞に取り込まれることができる。そのような場合、活性化合物が水溶性であるため、活性化合物は、リポソームの親水性中心部又はコア内に実質的に同伴され得る。用いられる脂質層はあらゆる従来の組成物とすることができ、コレステロールを含んでもよいし、コレステロールを含まなくてもよい。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 0 7 】

着目の活性化合物が水不溶性で、従来のリポソーム形成技術を再び用いている場合は、リポソームの構造を形成する疎水性脂質二重層内に、塩が実質的に同伴され得る。いずれの場合においても、生成されるリポソームは、標準音波処理及びホモジナイゼーション技術を使用して、サイズを小さくすることができる。ここに開示される活性化合物を含むリポソーム型製剤を凍結乾燥して、凍結乾燥物を生成することができ、これは、水等の薬理学的に許容されるキャリアで戻して、リポソーム型懸濁液を再生させることができる。

## 【 0 2 0 8 】

また、投与のために適切な医薬組成物が、吸入によるエアゾールとして提供される。これらの製剤は、ここに記載される望ましい化合物又はその塩の溶液又は懸濁液、又は、化合物又は塩の複数の固体粒子を含む。望ましい製剤を小型のチャンバ内に配置して、霧化することができる。噴霧療法は、圧搾空気により又は超音波エネルギーにより、化合物又は塩を含んだ複数の液滴又は固体粒子を形成することにより、実現できる。液滴又は固体粒子は、たとえば約 0.5 ~ 約 10 ミクロン、任意に約 0.5 ~ 約 5 ミクロンまでの範囲の粒子サイズを有していてもよい。一実施形態では、固体粒子は分解性高分子の使用を通して徐放を提供する。固体粒子は、微粒子化等、当該技術分野で知られるあらゆる適切な方法で、固体物質又はその塩を処理することによって得ることができる。任意に、固体粒子又は液滴のサイズは、約 1 ~ 約 2 ミクロンとしてもよい。この点で、商業的噴霧器は、この目的を達成するために利用できる。化合物は、米国特許第 5,628,984 号に記載の方法で、吸入可能な粒子のエアゾール懸濁液を介して投与でき、その開示の全体は、参照事項として本願に包含される。また、当該技術分野で知られている分解性高分子の使用を含んだ、ここに記載される化合物の制御放出を提供する医薬組成物が、提供される。エアゾールとして投与のために適切な薬学的製剤が液体の形態である場合、製剤は、水を含むキャリア中に、水溶性活性化合物を含むことができる。噴霧療法を受ける際に、望まれた粒径範囲の液滴を形成するために十分に製剤の表面張力を下げる、界面活性剤が含まれていてもよい。

## 【 0 2 0 9 】

用語「薬理学的に許容される塩」は、ここで用いられる例では、健全な医学判断の範囲内で、ホスト（例えば、ヒトホスト）との接触で使用するために適切であり、不当な毒性、刺激、アレルギー応答等がなく、合理的な有益性/危険性の比に相応し、かつそれらの意図された使用に有効であり、並びに、可能ならここに開示されたホスト要件の化合物の両性イオンを形成する、塩のことをいう。したがって、用語「塩」とは、ここに開示された化合物の、比較的中毒性の、無機及び有機酸付加塩のことをいう。これらの塩は、化合物の最終的な分離及び精製の間、調製することができ、又は精製化合物をその遊離塩基形態で適切な有機又は無機酸と別々に反応させ、そして、塩を分離することによりこのように形成することができる。塩基性化合物は、様々な無機及び有機酸との間に多種多様な異なる塩を形成することができる。塩基性化合物の酸付加塩は、十分な量の所望の酸に遊離塩基型を接触させて、従来からの方法で塩を生成することにより、調製される。遊離塩基型は、塩基に塩型を接触させ、従来からの方法で遊離塩基を分離することにより、再生してもよい。遊離塩基型は、極性溶媒中の溶解性等、特定の物性が、それらのそれぞれの塩型と異なってもよい。

## 【 0 2 1 0 】

薬理学的に許容される塩基付加塩は、たとえばアルカリ及びアルカリ土類金属水酸化物又は有機アミン等、金属又はアミンで形成されてもよい。カチオンとして用いられる金属の非限定的な例としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等が挙げられる。適切なアミンの非限定的な例としては、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、Nメチルグルカミン及びプロカインが挙げられる。酸性化合物の塩基付加塩は、十分な量の所望の塩基に遊離酸性型を接触させて、従来からの方法で塩を生成することにより、調製される。遊離酸性型は、酸に塩型を接触させ、従来からの方法で遊離酸を分離することにより、再生してもよい。

10

20

30

40

50

遊離酸性型は、極性溶媒中の溶解性等、特定の物性が、それらのそれぞれの塩型と異なってもよい。

【0211】

塩は、無機酸の硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸エステル、亜硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、モノリン酸水素、リン酸二水素、メタリン酸塩、ピロリン酸、クロライド、臭化物、ヨウ化物等、例えば塩化水素、窒素、リン、硫酸の、臭化水素、ヨウ化水素、リン等から調製可能である。代表的な塩としては、臭化水素酸塩（塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクチオン酸塩、ラウリルスルホン酸塩及びイセチオン酸塩等が挙げられる。塩は、脂肪族モノ及びジカルボキシル酸、フェニル置換アルカノン酸、ヒドロキシアルカノン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸等の有機酸から調製することもできる。代表的な塩としては、酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、安息香酸メチル、ジニトロベンゾアート、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニルアセテート、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が挙げられる。薬理学的に許容される塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の、アルカリ及びアルカリ土類金属ベースのカチオンを含むことができる。同時に、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン、等が非限定的に含まれる無毒のアンモニウム、四級アンモニウム及びアミンカチオンを含むことができる。アルギネート、グルコナート、ガラクトソレート等のアミノ酸の塩も想定される。例えば *Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19* を参照のこと。これは参照事項として本願に包含される。

【0212】

活性化合物の製造

合成

開示された化合物は、以下の汎用のスキームによって製造されてもよい。

【0213】

10

20

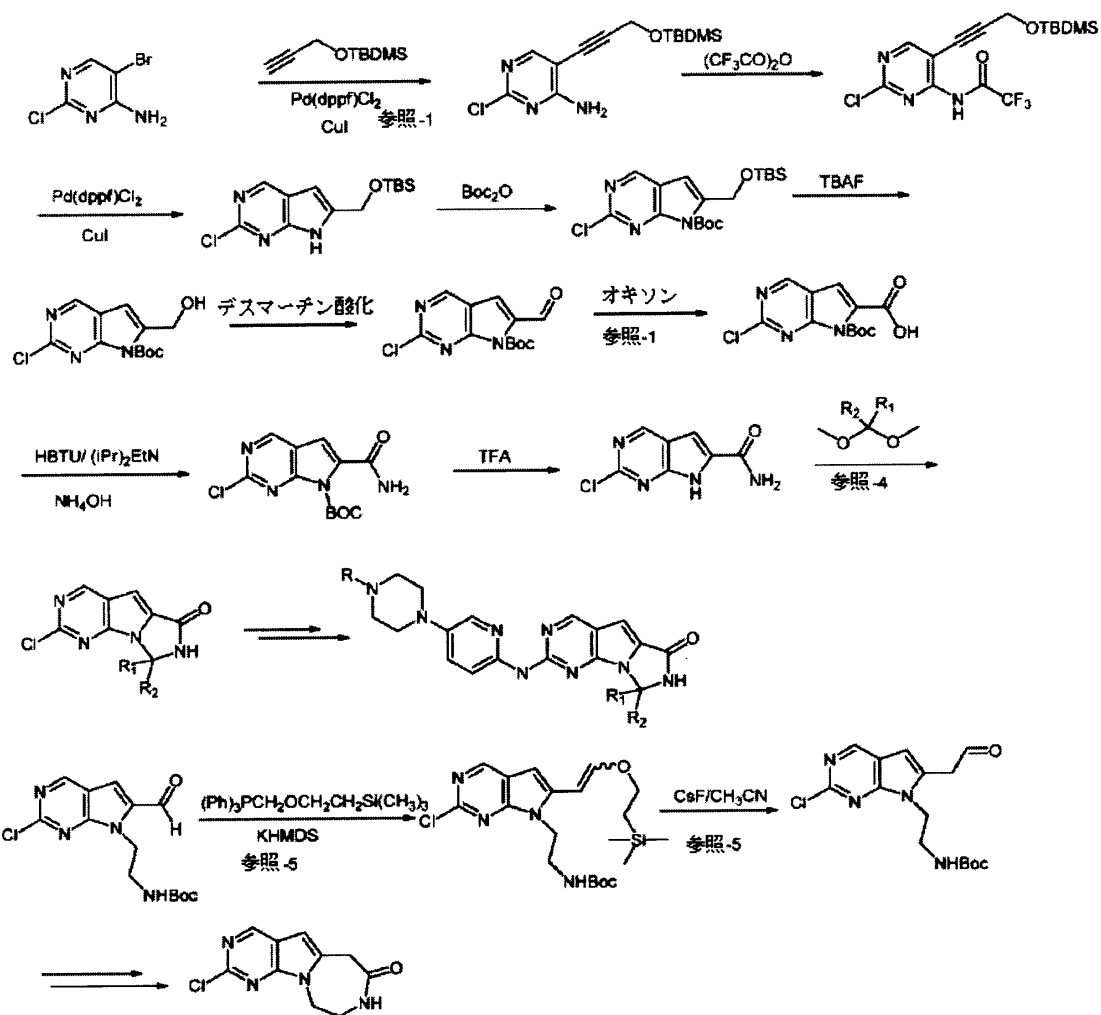
30

40

50



【化 5 7】



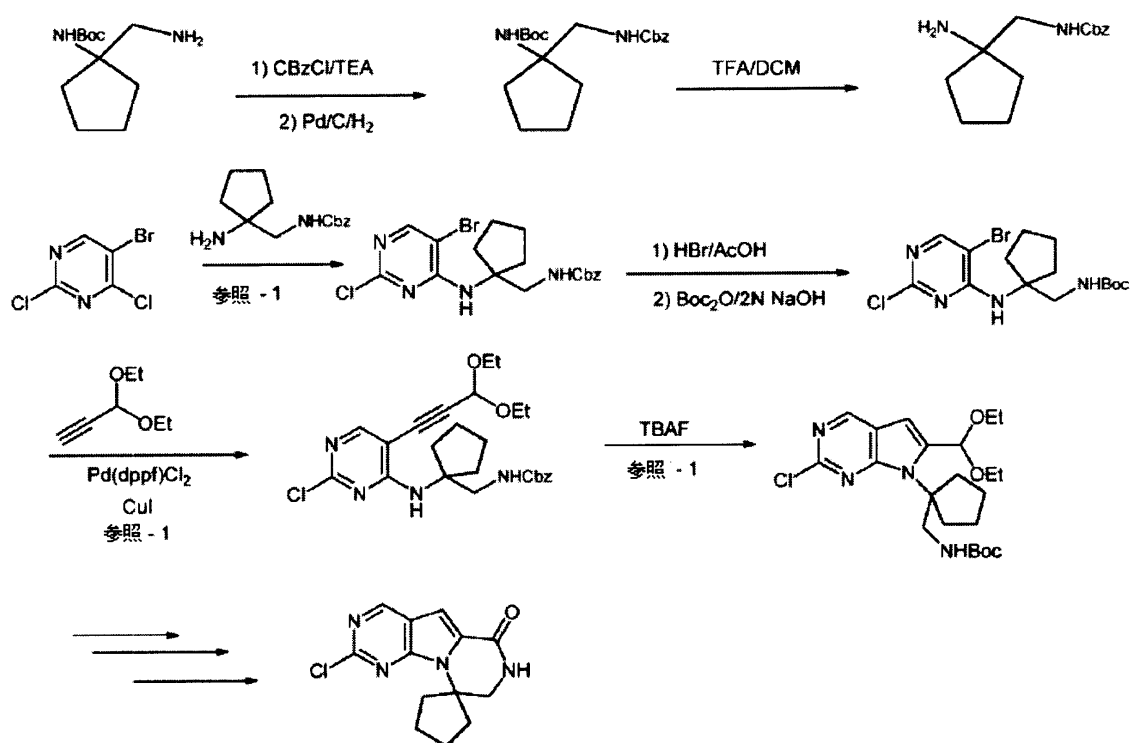
スキーム 2

スキーム 2 では、Ref-1 は、国際出願公報 WO2010/020675A1 号であり；Ref-4 は、国際特許公開 WO2005/040166A1 号であり；Ref-5 は、Schoenauer, K and Zbiral, E. Tetrahedron Letters 1983, 24, 573 である。

【 0 2 1 5 】



【化 5 8】



10

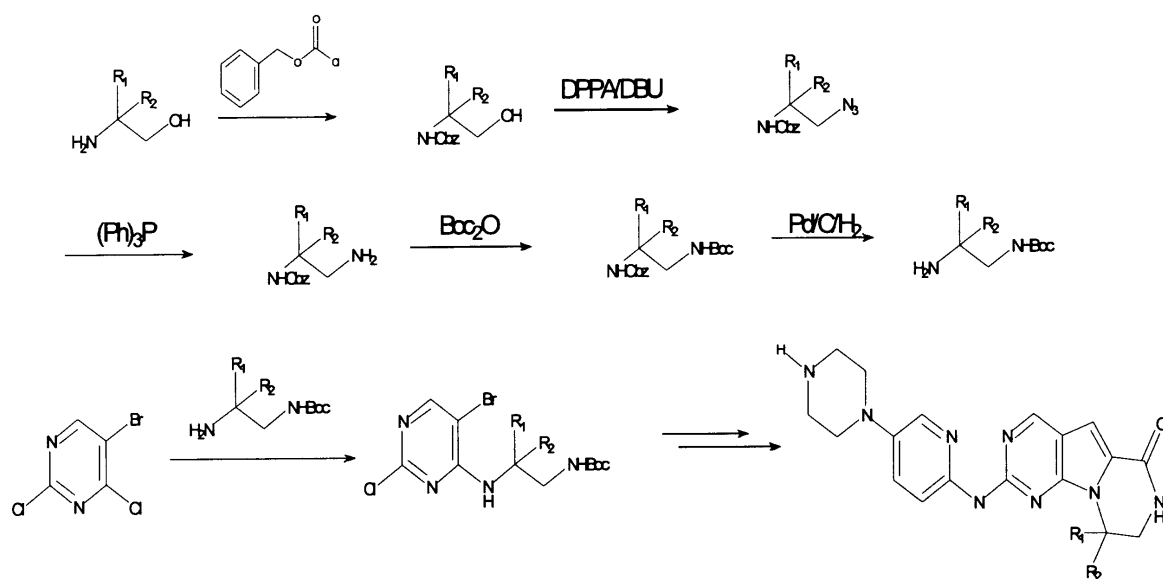
20

スキーム 3

スキーム 3 では、Ref-1 は、国際出願公報 WO2010/020675A1 号である。

【 0 2 1 6】

【化 5 9】



30

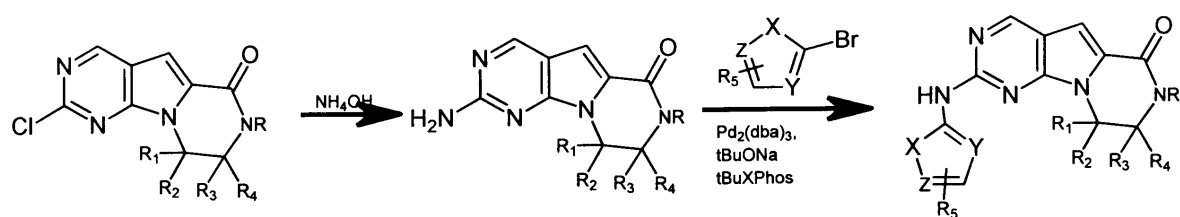
40

スキーム 4

【 0 2 1 7】

50

【化 6 0】

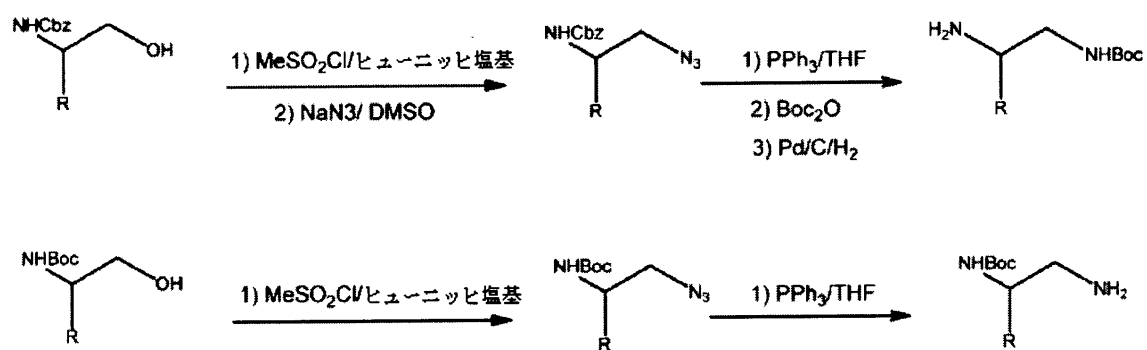


スキーム 5

10

【 0 2 1 8】

【化 6 1】



スキーム 6

20

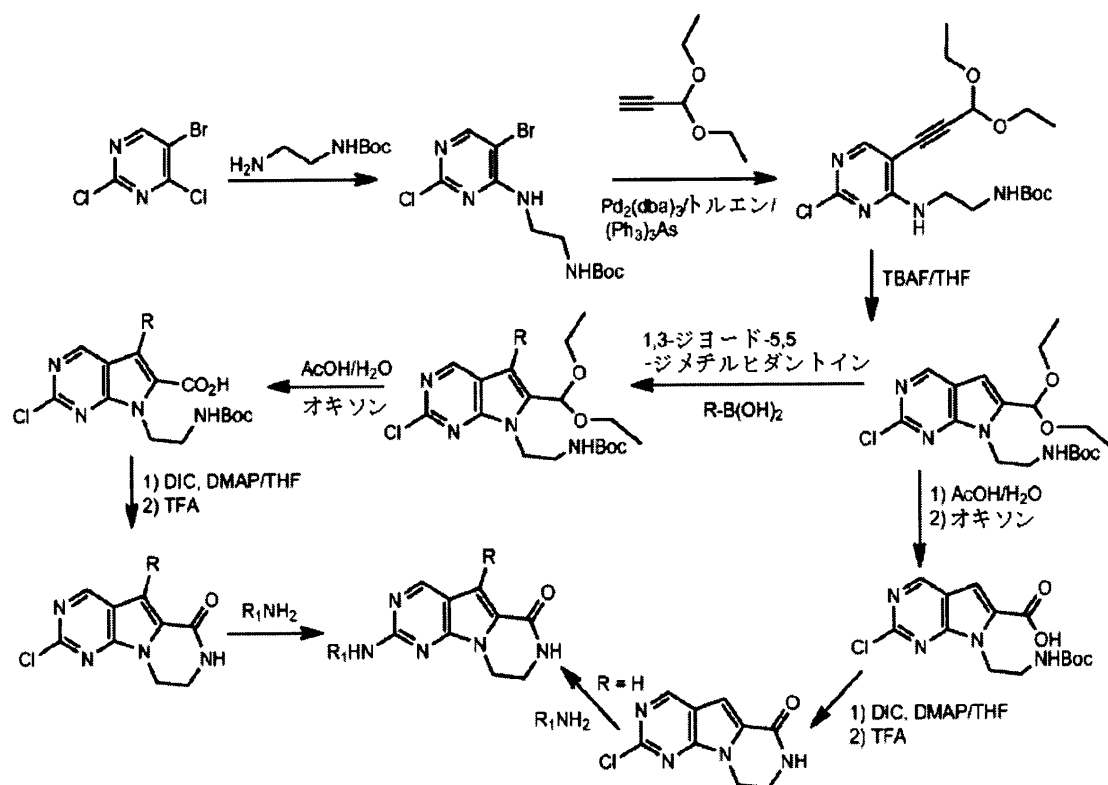
【 0 2 1 9】

30

40

50

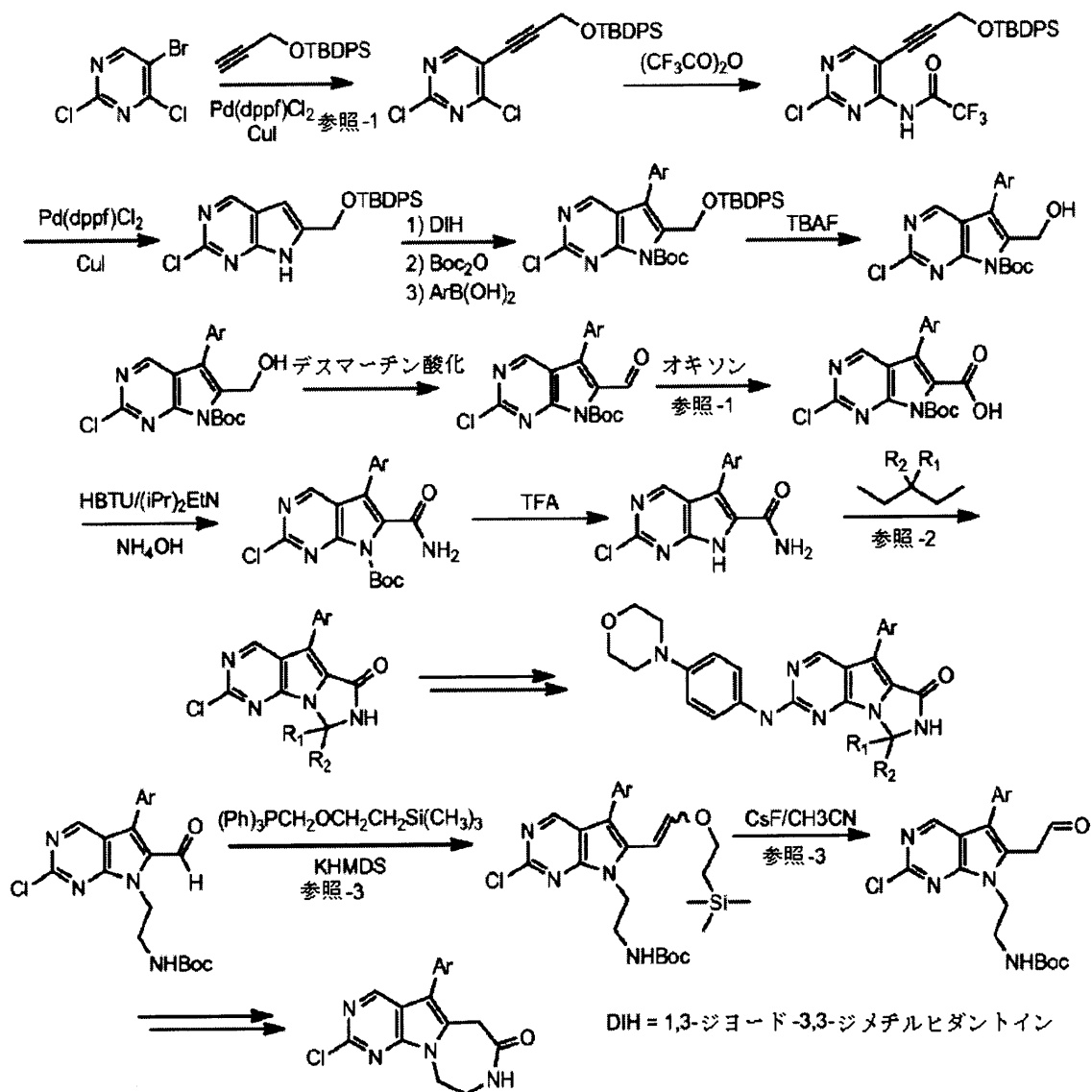
【化 6 2】



スキーム 7

【 0 2 2 0 】

## 【化 6 3】



スキーム 8

## 【0221】

スキーム 8 では、Ref-1 は、国際出願公報 WO 2010/020675 A1 号であり；Ref-2 は、国際出願公報 WO 2005/040166 A1 号であり；Ref-3 は、Schoenauer, K and Zbiral, E. Tetrahedron Letters 1983, 24, 573 である。

## 【0222】

代替的には、ラクタムは、強酸及び脱水剤の存在下で、カルボン酸を保護されたアミンと反応させることにより発生することができ、この強酸及び脱水剤は、強酸無水物として 1 つの部分で共存する。

強力な酸無水物の非限定的な例としては、トリフルオロ酢酸無水物、トリプロモ酢酸無水物、トリクロロ酢酸無水物又は混合無水物が挙げられる。

脱水剤は、カルボジイミドベースの化合物であってもよく、この非限定的な例としては、DCC (N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、EDC (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド又は DIC (N,N-ジイソプロピルカルボジイミド)

が挙げられる。

N-保護基を除去するために、付加的なステップが必要となる場合があり、その方法は当業者に知られている。

代替的には、ピリミジン環に結合されるハロゲン部分は、あらゆる脱離基で置換することができ、この脱離基は、一次アミンによって置換可能であり、これにより、最終生産物のための中間体、たとえばBr、I、F、SMe、SO<sub>2</sub>Me、SOアルキル、SO<sub>2</sub>アルキル等を生成する。

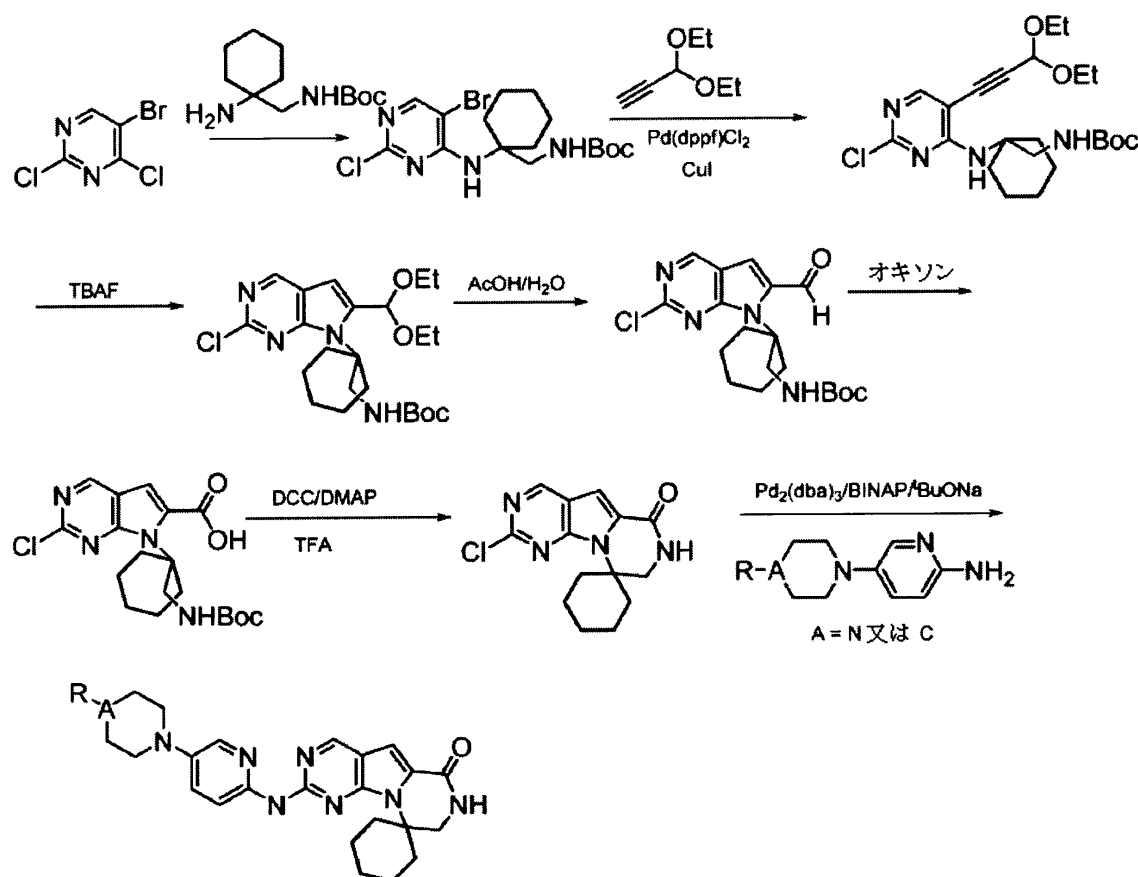
たとえば、Tavaresの国際特許出願PCT/US2013/037878号を参照のこと。

他のアミン中間体及び最終的なアミン化合物は、当業者により合成することができる。この化学反応は、保護及び脱保護が可能な反応性官能性を含む試薬を用いることができ、本発明の時に当業者に知られていることが、理解されよう。

Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>th</sup> edition, John Wiley and Sonsを参照のこと。

【0223】

【化64】



スキーム 9

【0224】

本発明のCDK4/6阻害物質は、全般的なスキーム9に従って合成することができる。

例えば、置換2-アミノピリミジンの特定の合成及びキャラクタリゼーションは、国際特許公報WO2012/061156に見出すことができる。

上記で調製された化合物T、Q、GG及びUは、以下に示すようにマスペクトル分析

及びNMRによって特徴づけられた：

【 0 2 2 5 】

化合物 T

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.47 (br. s., 6 H) 1.72 (br. s., 2 H) 1.92 (br. s., 2 H) 2.77 (br. s., 3 H) 3.18 (br. s., 2 H) 3.46 (br. s., 2 H) 3.63 (br. s., 2 H) 3.66 (d, J=6.15 Hz, 2 H) 3.80 (br. s., 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.63 (br. s., 2 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 8.39 (br. s., 1 H) 9.08 (br. s., 1 H) 11.59 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 447 (M + H).

【 0 2 2 6 】

化合物 Q

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 0.82 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 1.08 - 1.37 (m, 3 H) 1.38 - 1.64 (m, 2 H) 1.71 (br. s., 1 H) 1.91 (br. s., 1 H) 2.80 (br. s., 1 H) 3.12 (s, 1 H) 3.41 (br. s., 4 H) 3.65 (br. s., 4 H) 4.09 (br. s., 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.52 - 7.74 (m, 2 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.13 (br. s., 1 H) 8.40 (br. s., 1 H) 9.09 (br. s., 1 H) 9.62 (br. s., 1 H) 11.71 (br. s., 1 H). LCMS ESI (M + H) 433.

【 0 2 2 7 】

化合物 G G

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 0.85 (br. s., 1 H) 1.17 - 1.39 (m, 7 H) 1.42 - 1.58 (m, 2 H) 1.67 - 1.84 (m, 3 H) 1.88 - 2.02 (m, 1 H) 2.76 - 2.93 (m, 1 H) 3.07 - 3.22 (m, 1 H) 3.29 - 3.39 (m, 1 H) 3.41 - 3.61 (m, 4 H) 3.62 - 3.76 (m, 4 H) 3.78 - 3.88 (m, 1 H) 4.12 (br. s., 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.60 - 7.76 (m, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 8.13 (br. s., 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.10 (br. s., 1 H) 11.21 (br. s., 1 H) 11.54 (s, 1 H). LCMS ESI (M + H) 475.

【 0 2 2 8 】

化合物 U

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 0.84 (t, J=7.61 Hz, 2 H) 1.13 - 1.39 (m, 4 H) 1.46 (d, J=14.05 Hz, 2 H) 1.64 - 1.99 (m, 6 H) 2.21 (br. s., 1 H) 2.66 - 2.89 (m, 2 H) 3.06 (br. s., 1 H) 3.24 - 3.36 (m, 1 H) 3.37 - 3.50 (m, 2 H) 3.56 - 3.72 (m, 2 H) 3.77 - 4.00 (m, 4 H) 4.02 - 4.19 (m, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.50 - 7.75 (m, 2 H) 7.89 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 8.38 (br. s., 1 H) 9.06 (s, 1 H) 11.53 (br. s., 1 H). LCMS ESI (M + H) 517.

【 実施例 】

【 0 2 2 9 】

中間体 B、E、K、L、1 A、1 F 及び 1 C A が、T a v a r e s , F . X . 及び S t r u m , J . C . に付与された米国特許第 8,598,186 号、発明の名称「CDK 阻害剤 (CDK Inhibitors)」に従って、合成された。T a v a r e s , F . X . の国際特許公開 WO 2013/148748 号、発明の名称「ラクタムキナーゼ阻害剤 (Lactam Kinase Inhibitors)」、T a v a r e s , F . X . の国際特許公開 WO 2013/163239 号、発明の名称「ラクタムの合成 (Synthesis of Lactams)」及び T a v a r e s , F . X . 及び S t r u m , J . C . に付与された米国特許第 8,598,186 号、発明の名称「CDK 阻害剤 (CDK Inhibitors)」は、参照事項として本願に包含される。

【 0 2 3 0 】

実施例 1

t e r t -ブチル N - [ 2 - [ ( 5 -プロモ 2 クロロピリミジン - 4 イル ) アミノ ] エチル ] カルバメートの合成、化合物 1

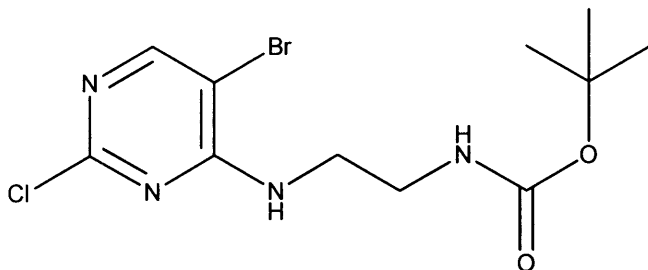
10

20

30

40

## 【化 6 5】



10

5-ブromo-2、4-ジクロロピリミジン（3.2 g、0.0135 mol）のエチルアルコール（80 ml）溶液を、ヒューニツヒの塩基（3.0 ml）に添加し、その後、N-（第三級ブトキシカルボニル）-1、2-エチレンジアミン（2.5 g、0.0156 mol）のエチルアルコール（20 ml）溶液を添加した。内容物を20時間終夜撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させた。酢酸エチル（200 ml）及び水（100 ml）を添加し、層が分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、その後、真空下で濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル（0～60%）を用いたシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、tert-ブチルN-[2-[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]エチル]カルバメートが提供された。

$^1\text{H NMR}$  (d6-DMSO) ppm 8.21 (s, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.27 (brs, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.34 (s, 9H). LCMS (ESI) 351 (M + H).

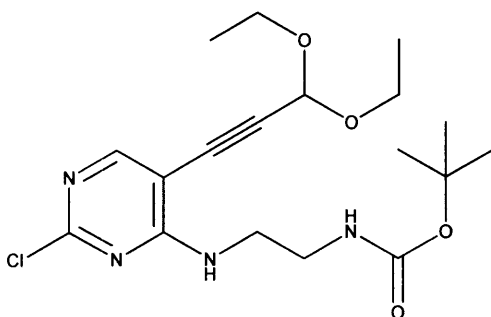
20

## 【0231】

## 実施例 2

tert-ブチルN-[2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]エチル]カルバメートの合成、化合物 2

## 【化 6 6】



30

アセタール（0.778 mL、5.43 mmol）、Pd(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（148 mg）、及びトリエチルアミン（0.757 mL、5.43 mmol）を、THF（10 mL）中のtert-ブチルN-[2-[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]エチル]カルバメート（1.265 g、3.6 mmol）に加えた。内容物を脱ガスし、その後窒素でパージした。その後これに、CuI（29 mg）を添加した。反応混合物を加熱して、48時間還流させた。冷却の後、内容物をCELITE（登録商標）上で濾過し、濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル（0-30%）を用いて得られた残基のカラムクロマトグラフィーにより、tert-ブチルN-[2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]エチル]カルバメートが提供された。

40

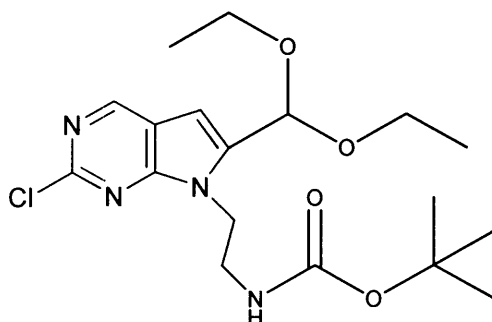
$^1\text{H NMR}$  (d6-DMSO) ppm 8.18 (s, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.40 (brs, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.19 - 1.16 (m, 15H). LCMS (ESI) 399 (M + H).

## 【0232】

50

## 実施例 3

*tert*-ブチル N - [ 2 - [ 2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)ピロロ[ 2 , 3-d ]  
 ピリミジン-7-イル ] エチル ] カルバメートの合成、化合物 3  
 【化 6 7】



10

結合製品 ( 2 . 1 g 、 0 . 0 0 5 2 6 モル ) の T H F ( 3 0 m L ) 溶液に、T B A F 固  
 体 ( 7 . 0 g ) を添加した。内容物は 6 5 度に加熱し 2 時間それを維持した。濃縮に続い  
 て、酢酸エチル/ヘキサン ( 0 - 5 0 % ) を用いたカラムクロマトグラフィーを行い、薄い  
 茶色の液体 ( 1 . 1 g ) として、薄い色の茶色の液体 ( 1 . 1 g ) として *tert*-ブチル  
 N - [ 2 - [ 2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)ピロロ[ 2 , 3-d ]ピリミジン-7-イル  
 ] エチル ] カルバメートが提供された。

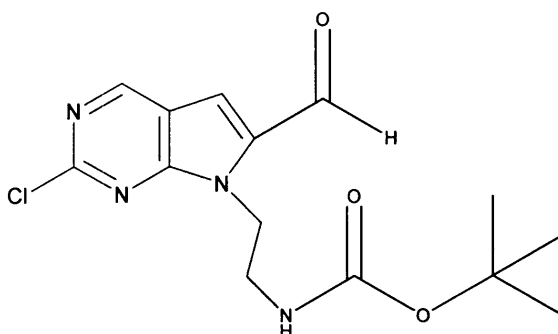
20

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) ppm 8.88 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 1.19 (m, 9H), 1.17 (m, 6H). LCMS (ESI) 399 (M + H).

【 0 2 3 3】

## 実施例 4

*tert*-ブチル N - [ 2 - ( 2-クロロ-6-ホルミル-ピロロ[ 2 , 3-d ]ピリミジン-  
 7-イル ) エチル ] カルバメートの合成、化合物 4  
 【化 6 8】



30

前のステップからのアセタール ( 9 0 0 m g ) に、A c O H ( 8 . 0 m L ) 及び水 ( 1 . 0 m L ) を添加した。反応物を、1 6 時間室温で撹拌した。濃縮の後、酢酸エチル/ヘキサン ( 0 ~ 6 0 % ) を用いたシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、*tert*-ブチル N - [ 2 - ( 2-クロロ-6-ホルミル-ピロロ[ 2 , 3-d ]ピリミジン-7-イル ) エチル ] カルバメートが発泡体 ( 0 . 5 1 0 g ) として提供された。

40

<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) ppm 9.98 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.80 (brs, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 1.14 (s, 9H). LCMS (ESI) 325 (M + H).

【 0 2 3 4】

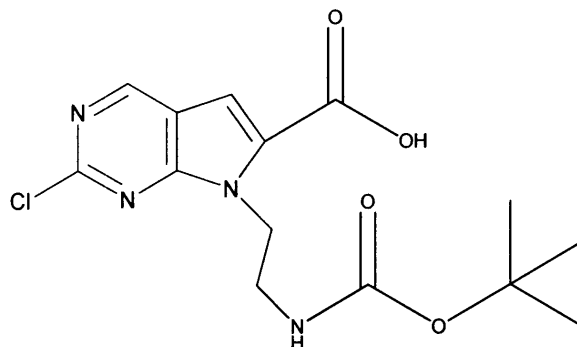
## 実施例 5

7-[ 2 - ( 第三級ブトキシカルボニルアミノ ) エチル ] - 2-クロロ-ピロロ[ 2 , 3-d ]  
 ] ピリミジン-6-カルボン酸の合成、化合物 5

50



## 【化 6 9】



10

DMF (4 mL) 中の前のステップからのアルデヒド (0.940 g) に、オキソン (1.95 g、1.1 eq) を加えた。内容物を、室温で 7 時間撹拌した。ヘキサン/酢酸エチル (0 ~ 100 %) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、7-[2-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.545 g) が提供された。

$^1\text{H NMR}$  (d6-DMSO) ppm 9.11 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 1.48 (m, 9H). LCMS (ESI) 341 (M + H).

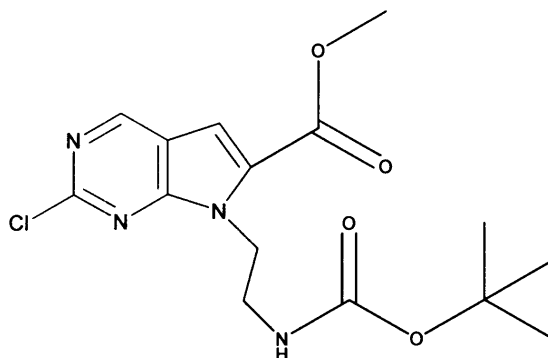
## 【0235】

20

## 実施例 6

メチル 7-[2-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸塩の合成、化合物 6

## 【化 7 0】



30

前のステップからの 2-クロロ-7-プロピル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸 (0.545 g、0.00156 mol) のトルエン (3.5 mL) 及び MeOH (1 mL) の溶液に、TMS-ジアゾメタン (1.2 mL) を加えた。室温で終夜撹拌した後に、TMS-ジアゾメタンの過剰分を酢酸 (3 mL) でクエンチし、反応物を真空下で濃縮した。残留物を、ヘキサン/酢酸エチル (0 ~ 70 %) のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、メチル 7-[2-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸塩を、オフホワイトの固体 (0.52 g) として提供した。

40

$^1\text{H NMR}$  (d6-DMSO) ppm 9.10 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.81 (brs, 1H) 4.60 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 1.18 (m, 9H) LCMS (ESI) 355 (M + H).

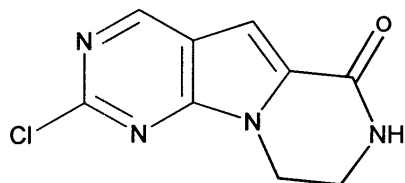
## 【0236】

## 実施例 7

クロロ三環系アミドの合成、化合物 7

50

## 【化 7 1】



ジクロロメタン (2.0 mL) 中の前のステップからのメチル 7-[2-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸塩 (0.50 g, 0.0014 mol) に、TFA (0.830 mL) を添加した。内容物を、室温で 1 時間撹拌した。真空下の濃縮により、トルエン (5 mL) 及びヒューニッヒ塩基 (0.5 mL) 中に、懸濁された粗アミノエステルが提供された。内容物は、加熱され 2 時間還流された。濃縮の後、ヘキサン/酢酸エチル (0-50%) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、望ましいクロロ三環アミド (0.260 g) が提供された。

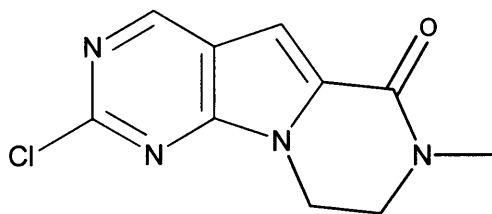
$^1\text{H NMR}$  (d6-DMSO) ppm 9.08 (s, 1H), 8.48 (brs, 1H), 7.21 (s, 1H) 4.33 (m, 2H), 3.64 (m, 2H). LCMS (ESI) 223 (M + H).

## 【0237】

## 実施例 8

クロロ-N-メチル三環アミドの合成、化合物 8

## 【化 7 2】



DMF (2.0 mL) 中のクロロ三環ラクタム、化合物 7 (185 mg, 0.00083 mol) の溶液に、水素化ナトリウム (油中 55% の分散物、52 mg) を添加した。15 分間撹拌した後、沃化メチル (62  $\mu\text{L}$ , 1.2 eq) を加えた。内容物を、室温で 30 分間撹拌した。メタノール (5 mL) の添加の後に、飽和  $\text{NaHCO}_3$  が加えられ、酢酸エチルが続いて添加された。有機層を分離した後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして、真空下で濃縮を行い、N-メチル化アミドが定量収率で提供された。

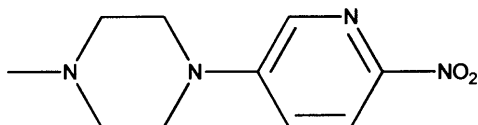
$^1\text{H NMR}$  (d6-DMSO) ppm 9.05 (s, 1H), 7.17 (s, 1H) 4.38 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.05 (s, 3H). LCMS (ESI) 237 (M + H).

## 【0238】

## 実施例 9

1-メチル-4-(6-ニトロ-3-ピリジル)ピペラジンの合成、化合物 9

## 【化 7 3】



DMF (20 mL) 中の 5-ブロモ-2-ニトロピリジン (4.93 g, 24.3 mmol) に、N-メチルピペラジン (2.96 g, 1.1 eq) を加えた後、DIPEA (4.65

mL、26.7 mmol)を加えた。内容物を、90度で24時間加熱した。酢酸エチル(200 mL)の添加の後、水(100 mL)を添加し、層が分離した。乾燥の後濃縮して、(0~10%)DCM/メタノールを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、精製された粗製品が提供された。

$^1\text{H NMR}$  (d6-DMSO) ppm 8.26 (s, 1H), 8.15 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 3.50 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

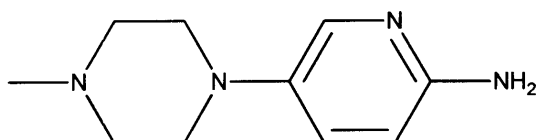
【0239】

実施例10

5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成、化合物10

【化74】

10



酢酸エチル(100 mL)及びエチルアルコール(100 mL)中の1-メチル-4-(6-ニトロ-3-ピリジル)ピペラジン(3.4 g)に、10%のPd/C(400 mg)を添加し、その後、反応物を、水素(10 psi)の存在下で終夜撹拌した。CELTITE<sup>TM</sup>を通しての濾過の後、溶媒を蒸発させ、MeOH(0~5%)中のDCM/7Nアンモニアを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、粗製品を精製して、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン(2.2 g)が提供された。

$^1\text{H NMR}$  (d6-DMSO) ppm 7.56 (1H, d,  $J = 3$  Hz), 7.13 (1H, m), 6.36 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 5.33 (brs, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.16 (s, 3H).

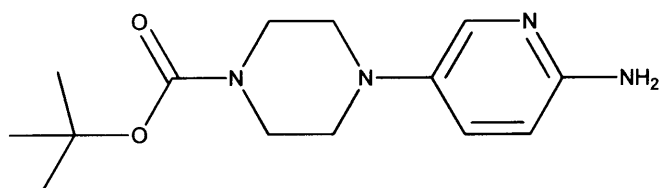
【0240】

実施例11

tert-ブチル 4-(6アミノ3-ピリジル)ピペラジン-1-カルボン酸塩の合成、化合物11

【化75】

30



この化合物は、国際特許公開WO 2010/020675 A1号に記載されているように調製された。

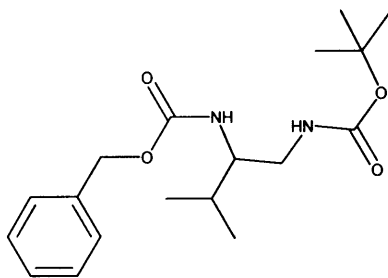
【0241】

実施例12

tert-ブチル N-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-メチルブチル]カルバメートの合成、化合物12

40

## 【化 7 6】



10

0 に冷却されたジオキサン (100 mL) 中のベンジル N - [ 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 メチル - プロピル ] カルバメート ( 11.0 g、0.0464 モル ) に、ジフェニルホスホリルアジド ( 10.99 mL、1.1 eq ) を添加した後、DBU ( 8.32 mL、1.2 eq ) を添加した。内容物を、室温に加温し、16 時間撹拌した。酢酸エチル ( 300 mL ) 及び水 ( 100 mL ) の添加の後、有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 100 mL ) で分離し、洗浄した。その後有機層を真空下で乾燥 ( 硫酸マグネシウム ) し、濃縮した。DMSO ( 100 mL ) 中のこの中間体に、アジ化ナトリウム ( 7.54 g ) を加え、その後、内容物を 90 度で 2 時間加熱した。酢酸エチル及び水の添加の後、層は分離された。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、続いて真空下で濃縮して、油分を提供し、この油分を、ヘキサン / 酢酸エチル ( 0 ~ 70 % ) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ベンジル N - [ 1 - ( アジドメチル ) - 2 メチル - プロピル ] カルバメートを無色の油分として 6.9 g 提供した。THF ( 100 mL ) 中のベンジル N - [ 1 - ( アジドメチル ) - 2 メチル - プロピル ] カルバメート ( 6.9 g、0.0263 モル ) に、トリフェニルホスフィン ( 7.59 g、1.1 eq ) を添加した。内容物を、20 時間撹拌した。水 ( 10 mL ) を加えた後、さらに 6 時間撹拌し、酢酸エチルを添加して層が分離された。硫酸マグネシウムによる乾燥及び真空下での濃縮の後、DCM / MeOH ( 0 ~ 10 % ) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製品を精製して、ベンジル N - [ 1 - ( アミノメチル ) - 2 メチル - プロピル ] カルバメートを黄色油として提供した。THF ( 70 mL ) 中のベンジル N - [ 1 - ( アミノメチル ) - 2 メチル - プロピル ] カルバメート ( 4.65 g、0.019 モル ) に、2 N の NaOH ( 20 mL ) を添加した後、ジ tert - ブチルジカーボネート ( 5.15 g、1.2 eq ) を添加した。16 時間撹拌した後に、酢酸エチルを添加し、層は分離した。硫酸マグネシウムによる乾燥及び真空下での濃縮の後、シリカゲルカラム上でヘキサン / 酢酸エチル ( 0 ~ 40 % ) を用いて粗製品を精製し、中間体 A、tert - ブチル N - [ 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) - 3 - メチルブチル ] カルバメート ( 6.1 g ) を提供した。

20

30

<sup>1</sup>HNMR ( 600 MHz, CHLOROFORM-d ) ppm 0.89 ( d, J=6.73 Hz, 3 H ) 0.92 ( d, J=6.73 Hz, 3 H ) 1.38 ( s, 9 H ) 1.70 - 1.81 ( m, 1 H ) 3.18 ( d, J=5.56 Hz, 2 H ) 3.47 - 3.60 ( m, 1 H ) 4.76 ( s, 1 H ) 4.89 ( d, J=7.90 Hz, 1 H ) 5.07 ( s, 2 H ) 7.25 - 7.36 ( m, 5 H ). LCMS ( ESI ) 337 ( M + H ).

40

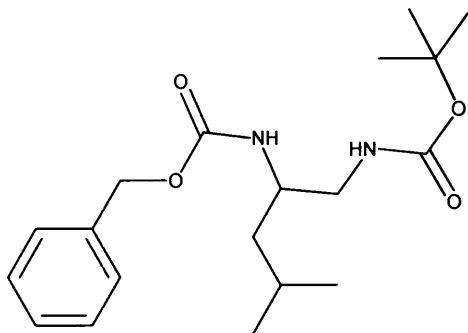
## 【 0 2 4 2 】

## 実施例 13

tert - ブチル N - [ 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) - 4 - メチル - ペンチル ] カルバメートの合成、化合物 13

50

## 【化 7 7】



10

DCM (100 mL) 中のベンジルカルバミン酸 N - [ 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - メチルブチル ] ( 6 . 3 g 、 0 . 0 2 5 モル ) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン ( 5 . 2 5 mL 、 1 . 2 eq ) を添加した後、0 度のメタン塩化スルホニル ( 2 . 1 3 mL 、 1 . 1 eq ) を添加した。3 時間撹拌した後に、水 ( 1 0 0 mL ) を添加して、有機層が分離された。硫酸マグネシウムによる乾燥及び真空下での濃縮の後、粗 [ 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) - 4 - メチル-ペンチル ] メタンスルホン酸塩が得られ、これは直接次のステップに用いられた。DMF ( 5 0 mL ) 中の、上記の反応からの粗 [ 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) - 4 - メチル-ペンチル ] メタンスルホン酸塩に、アジ化ナトリウム 2 . 4 3 g を添加した。その後、反応物混合物を 8 5 度で 3 時間加熱した。冷却後、酢酸エチル ( 3 0 0 mL ) 及び水を添加した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、その後真空下で濃縮して、粗ベンジル N - [ 1 - ( アジドメチル ) - 3 - メチルブチル ] カルバメートを提供した。この粗中間体に THF ( 1 0 0 mL ) を添加した後、トリフェニルホスフィン 7 . 2 1 g を添加し、窒素の存在下で 1 6 時間撹拌した。水 ( 1 0 mL ) を加えた後、さらに 6 時間撹拌し、酢酸エチルを添加して層が分離された。硫酸マグネシウムによる乾燥及び真空下での濃縮の後、粗製品を、DCM / MeOH ( 0 - 1 0 % ) を用いてカラムに通し、ベンジル N - [ 1 - ( アミノメチル ) - 3 - メチルブチル ] カルバメート ( 4 . 5 g ) を提供した。THF ( 6 0 mL ) 中のベンジル N - [ 1 - ( アミノメチル ) - 3 - メチルブチル ] カルバメート ( 4 . 5 g 、 0 . 0 1 8 モル ) に、2 N の NaOH ( 1 8 mL ) を添加した後、ジ tert - ブチルジカーボネート ( 4 . 1 9 g 、 1 . 0 7 eq ) を添加した。1 6 時間撹拌した後に、酢酸エチルを添加し、層は分離した。硫酸マグネシウムによる乾燥及び真空下での濃縮の後、粗製品を次のステップのために取った。

20

30

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.89 (d, J=6.73 Hz, 6 H) 1.25 - 1.34 (m, 1 H) 1.39 (s, 9 H) 1.57 - 1.71 (m, 2 H) 3.04 - 3.26 (m, 2 H) 3.68 - 3.80 (m, 1 H) 4.72 - 4.89 (m, 2 H) 5.06 (s, 2 H) 7.25 - 7.38 (m, 5 H). LCMS (ESI) 351 (M + H).

## 【 0 2 4 3 】

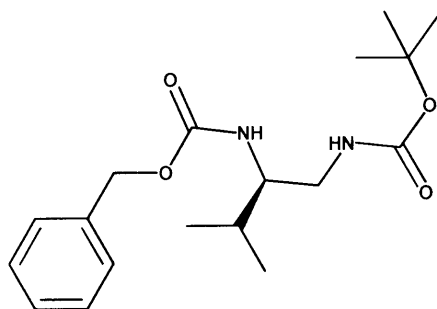
## 実施例 1 4

40

tert - ブチル N - [ ( 2 R ) - 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) - 3 - メチルブチル ] カルバメートの合成、化合物 1 4

50

【化 7 8】



10

化合物 1 3 のために記載される合成ステップに類似した合成ステップを用いて、ベンジル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 メチル - プロピル ] カルバメートから化合物 1 4 を合成した。分析データ ( N M R 及び質量分析 ) は、化合物 1 2 の分析データと一致していた。

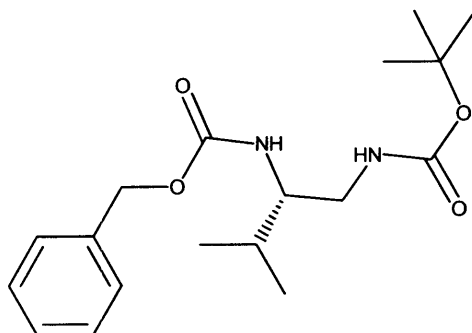
【 0 2 4 4 】

実施例 1 5

tert - ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) - 3 - メチル - ブチル ] カルバメートの合成、化合物 1 5

【化 7 9】

20



30

化合物 1 3 のために記載される合成ステップに類似した合成ステップを用いて、ベンジル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 メチル - プロピル ] カルバメートから化合物 1 5 を合成した。分析データ ( N M R 及び質量分析 ) は、化合物 1 2 の分析データと一致していた。

【 0 2 4 5 】

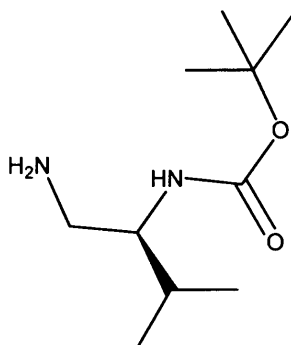
実施例 1 6

tert - ブチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( アミノメチル ) - 2 メチル - プロピル ] カルバメートの合成、化合物 1 6

40

50

## 【化 8 0】



10

THF (100 mL) 中の *tert*-ブチルカルバミン酸 N - [ (1S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 メチル - プロピル ] カルバメート (6.3 g、0.025 モル) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (5.25 mL、1.2 eq) を添加した後、0 度のメタン塩化スルホニル (2.13 mL、1.1 eq) を添加した。3 時間撹拌した後に、水 (100 mL) を添加して、有機層が分離された。硫酸マグネシウムによる乾燥及び真空下での濃縮の後、粗 [ (2S) - 2 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブチル ] メタンスルホン酸塩が、次のステップのために直接とられた。DMSO (50 mL) 中の、上記の反応からの粗 [ (2S) - 2 - (第三級ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブチル ] メタンスルホン酸塩に、アジ化ナトリウム (2.43 g) が添加された。その後、反応物混合物を 85 度で 3 時間加熱した。冷却後、酢酸エチル (300 mL) 及び水を添加した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、その後真空下で濃縮して、粗ベンジル N - [ 1 - (アジドメチル) - 3 - メチルブチル ] カルバメートを提供した。この粗中間体に THF (100 mL) を添加した後、トリフェニルホスフィン (7.21 g) を添加し、反応物は窒素下で 16 時間撹拌した。水 (10 mL) を加えた後、さらに 6 時間撹拌し、酢酸エチルを添加して層が分離された。硫酸マグネシウムによる乾燥及び真空下での濃縮の後、DCM/MeOH (0 : 10 %) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗製品を精製して、ベンジル N - [ 1 - (アミノメチル) - 3 - メチルブチル ] カルバメート (4.5 g) を提供した。

20

30

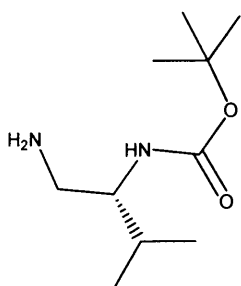
LCMS (ESI) 203 (M + H).

## 【0246】

## 実施例 17

*tert*-ブチル N - [ (1R) - 1 - (アミノメチル) - 2 メチル - プロピル ] カルバメートの合成、化合物 17

## 【化 8 1】



40

化合物 16 のために記載されたと類似した合成シーケンスを用いて、*tert*-ブチル N - [ (1R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 メチル - プロピル ] カルバメートから、化合物 17 が合成された。分析データ (NMR 及び質量分析) は、化合物 16 の分析データと一致していた。

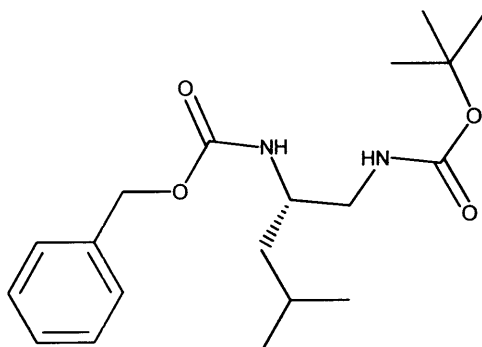
## 【0247】

50

## 実施例 18

*tert*-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) - 4 - メチル - ペンチル ] カルバメートの合成、化合物 18

【化 8 2】



10

化合物 13 のために記載されたと類似した合成シーケンスを用いて、ベンジル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 - メチルブチル ] カルバミン酸から化合物 18 が合成された。分析データ ( NMR 及び質量分析 ) は、化合物 13 の分析データと一致していた。

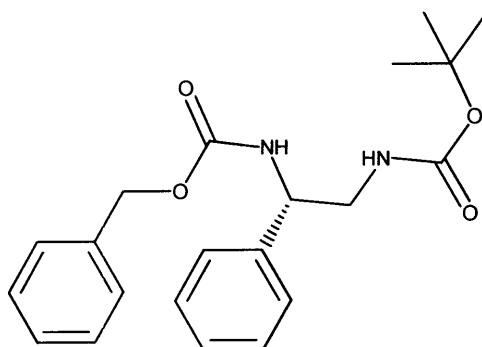
【 0 2 4 8 】

20

## 実施例 19 :

*tert*-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) - 2 - フェニルエチル ] カルバメートの合成、化合物 19

【化 8 3】



30

化合物 13 のために記載されたと類似した合成シーケンスを用いて、ベンジル N - [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] カルバメートから、化合物 19 が合成された。  
<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.20 - 1.33 (m, 9 H) 3.11 (t, J=6.29 Hz, 2 H) 4.59 - 4.68 (m, 1 H) 4.88 - 5.01 (m, 2 H) 6.81 (t, J=5.42 Hz, 1 H) 7.14 - 7.35 (m, 10 H) 7.69 (d, J=8.49 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 371 (M + H).

【 0 2 4 9 】

40

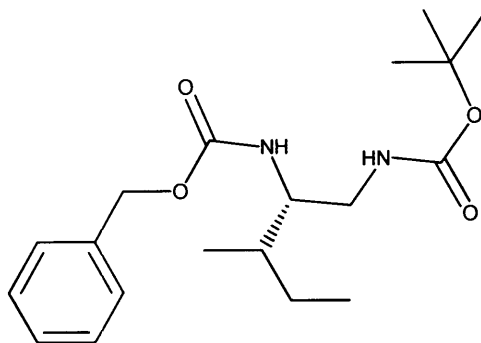
## 実施例 20

*tert*-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) - 3 - メチル - ペンチル ] カルバメートの合成、化合物 20

50



## 【化 8 4】



10

化合物 13 のために記載されたと類似した合成シーケンスを用いて、ベンジル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 メチル-ブチル ] カルバメートから、化合物 20 が合成された。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.85 - 0.92 (m, 6 H) 1.05 - 1.15 (m, 1 H) 1.35 - 1.41 (m, 9 H) 1.45 - 1.56 (m, 2 H) 3.14 - 3.24 (m, 2 H) 3.54 - 3.64 (m, 1 H) 4.78 (s, 1 H) 4.96 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 7.27 - 7.37 (m, 5 H). LCMS (ESI) 351 (M + H).

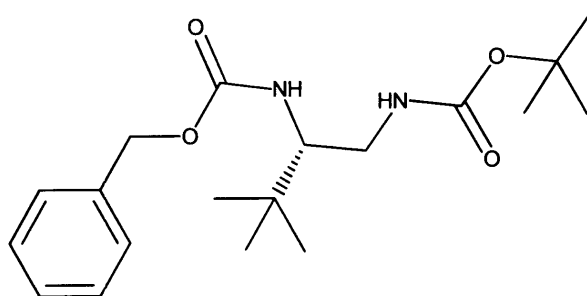
## 【 0 2 5 0 】

20

## 実施例 2 1

tert-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) - 3, 3 - ジメチルブチル ] カルバメートの合成、化合物 2 1

## 【化 8 5】



30

化合物 13 のために記載されたと類似した合成シーケンスを用いて、ベンジル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 , 2 - ジメチルプロピル ] カルバメートから、化合物 2 1 が合成された。

LCMS (ESI) 351.

## 【 0 2 5 1 】

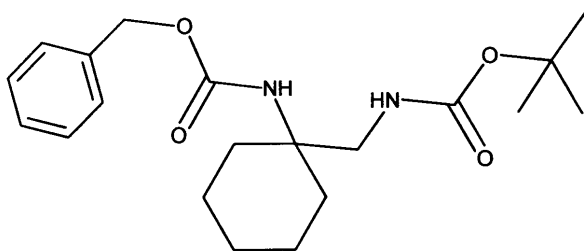
40

## 実施例 2 2

tert-ブチル N - [ [ 1 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) シクロヘキシル ] メチル ] カルバメートの合成、化合物 2 2

50

## 【化 8 6】



10

THF (150 mL) 中のベンジル N - [ 1 - ( アミノメチル ) シクロヘキシル ] カルバミン酸 ( 10 . 0 g 、 0 . 0381 モル ) の溶液に、ジ tert - ブチルジカーボネート ( 9 . 15 g 、 1 . 1 eq ) を添加した。そして、内容物を室温で 16 時間撹拌した。酢酸エチル及び水を、その後添加した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、その後真空下で濃縮して、tert - ブチル N - [ [ 1 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) シクロヘキシル ] メチル ] カルバメート ( 13 . 1 g ) を提供した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.92 - 1.54 (m, 17 H) 1.76 - 2.06 (m, 2 H) 3.09 (d,  $J=6.15$  Hz, 2 H) 4.92 (s, 2 H) 6.63 (d,  $J=17.27$  Hz, 1 H) 7.16 - 7.49 (m, 6 H). LCMS (ESI) 363 (M + H).

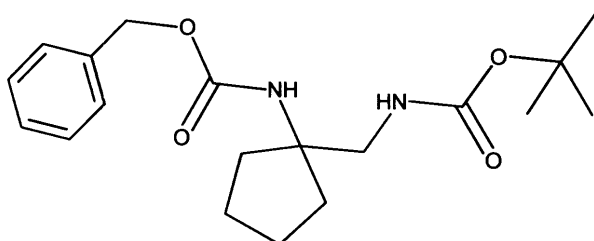
## 【 0 2 5 2】

20

## 実施例 2 3

tert - ブチル N - [ [ 1 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) シクロペンチル ] メチル ] カルバメートの合成、化合物 2 3

## 【化 8 7】



30

tert - ブチル N - [ [ 1 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) シクロヘキシル ] メチル ] カルバメートと類似した方法で、tert - ブチル N - [ [ 1 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) シクロペンチル ] メチル ] カルバミン酸を合成した。

LCMS (ESI) 349 (M + H).

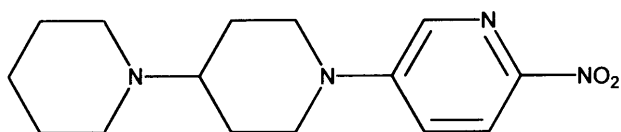
## 【 0 2 5 3】

## 実施例 2 4

2 - ニトロ - 5 - [ 4 - ( 1 - ピペリジル ) - 1 - ピペリジル ] ピリジンの合成、化合物 2 4

40

## 【化 8 8】



DMSO (4 mL) 中の 5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン ( 1 . 2 g 、 5 . 9 mmol ) に、1 - ( 4 - ピペリジル ) ピペリジン ( 1 . 0 g 、 5 . 9 mmol ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 99 mL 、 7 . 1 mmol ) を添加した。内容物は、CEM Discovery マイク

50

口波システムにより、120℃で3時間加熱された。その後、DCM/メタノール(0-20%)を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、粗反応物を精製して、2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンを、油(457mg)として提供した。

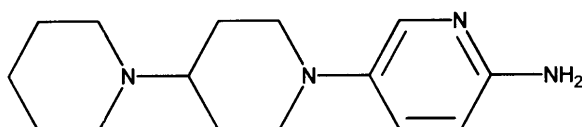
<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.26 - 1.36 (m, 2 H) 1.43 (m, 6 H) 1.76 (m, 2 H) 2.37 (m, 5 H) 2.94 (t, J=12.74 Hz, 2 H) 4.06 (d, J=13.47 Hz, 2 H) 7.41 (dd, J=9.37, 2.64 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=9.37 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=2.64 Hz, 1 H)

【0254】

実施例 25

5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジン-2-アミンの合成、化合物 25  
【化89】

10



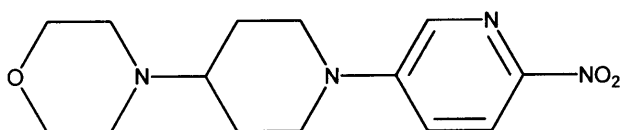
5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられたと同様の方法で、5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジン-2-アミンを調製した。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.13 - 1.37 (m, 6 H) 1.40 - 1.63 (m, 6 H) 1.71 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H) 2.43 (m, 2 H) 3.33 (d, J=12.30 Hz, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 6.33 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.78, 2.93 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=2.64 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 261 (M + H).

【0255】

実施例 26

4-[1-(6-ニトロ-3-ピリジル)-4-ピペリジル]モルホリンの合成、化合物 26  
【化90】

30



2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられたと同様の方法で、4-[1-(6-ニトロ-3-ピリジル)-4-ピペリジル]モルホリンが合成された。

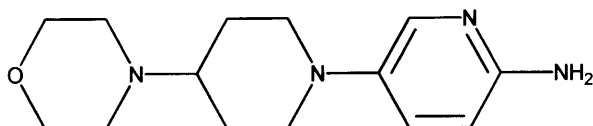
<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.41 (m, 2 H) 1.82 (m, 2 H) 2.42 (m, 5 H) 2.98 (t, J=12.44 Hz, 2 H) 3.52 (s, 4 H) 4.04 (d, J=12.88 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=9.37 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=9.08 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H).

【0256】

実施例 27

5-(4-モルホリノ-1-ピペリジル)ピリジン-2-アミンの合成、化合物 27  
【化91】

40



50

5 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - アミンの合成に用いられたと同様の方法で、5 - ( 4 - モルホリノ - 1 - ピペリジル ) ピリジン - 2 - アミンが調製された。

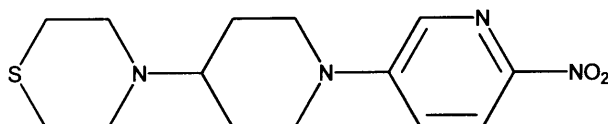
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.34 - 1.52 (m, 2 H) 1.78 (m, 2 H) 2.14 (m, 1 H) 2.43 (m, 4 H) 3.32 (d,  $J=12.30$  Hz, 4 H) 3.47 - 3.59 (m, 4 H) 5.32 (s, 2 H) 6.34 (d,  $J=8.78$  Hz, 1 H) 7.11 (dd,  $J=8.93, 2.78$  Hz, 1 H) 7.47 - 7.62 (m, 1 H). LCMS (ESI) 263 (M + H).

【 0 2 5 7 】

実施例 2 8

4 - [ 1 - ( 6 - ニトロ - 3 - ピリジル ) - 4 - ピペリジル ] チオモルホリンの合成、化合物 2 8

【 化 9 2 】



2 - ニトロ - 5 - [ 4 - ( 1 - ピペリジル ) - 1 - ピペリジル ] ピリジンの合成に用いられたと同様の方法で、4 - [ 1 - ( 6 - ニトロ - 3 - ピリジル ) - 4 - ピペリジル ] チオモルホリンが合成された。

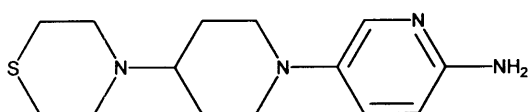
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.40 - 1.52 (m, 2 H) 1.71 (m, 2 H) 2.49 - 2.55 (m, 4 H) 2.56 - 2.63 (m, 1 H) 2.68 - 2.75 (m, 4 H) 2.88 - 2.98 (m, 2 H) 4.09 (d,  $J=13.18$  Hz, 2 H) 7.42 (dd,  $J=9.22, 3.07$  Hz, 1 H) 8.08 (d,  $J=9.37$  Hz, 1 H) 8.20 (d,  $J=3.22$  Hz, 1 H).

【 0 2 5 8 】

実施例 2 9

5 - ( 4 - チオモルホリノ - 1 - ピペリジル ) ピリジン - 2 - アミンの合成、化合物 2 9

【 化 9 3 】



5 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - アミンの合成に用いられたと同様の方法で、5 - ( 4 - チオモルホリノ - 1 - ピペリジル ) ピリジン - 2 - アミンが調製された。

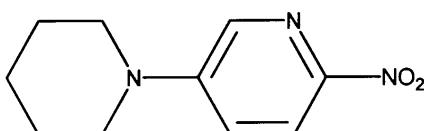
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.47 - 1.59 (m, 2 H) 1.65 (m, 2 H) 2.22 - 2.38 (m, 1 H) 2.50 - 2.59 (m, 6 H) 2.68 - 2.82 (m, 4 H) 3.33 (d,  $J=12.00$  Hz, 2 H) 5.31 (s, 2 H) 6.33 (d,  $J=9.08$  Hz, 1 H) 7.10 (dd,  $J=8.78, 2.93$  Hz, 1 H) 7.55 (d,  $J=2.64$  Hz, 1 H). LCMS (ESI) 279 (M + H).

【 0 2 5 9 】

実施例 3 0

2 - ニトロ - 5 - ( 1 - ピペリジル ) ピリジンの合成、化合物 3 0

【 化 9 4 】



10

20

30

40

50

2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられたと同様の方法で、2-ニトロ-5-(1-ピペリジル)ピリジンが合成された。

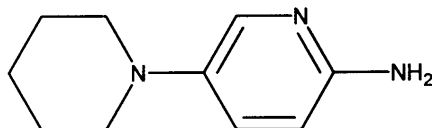
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.56 (m, 6 H) 3.49 (d,  $J=4.39$  Hz, 4 H) 7.30 - 7.47 (m, 1 H) 8.02 - 8.12 (m, 1 H) 8.15 - 8.26 (m, 1 H).

【0260】

実施例 3 1

5-(1-ピペリジル)ピリジン-2-アミンの合成、化合物 3 1

【化 9 5】



10

5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられたと同様の方法で、5-(1-ピペリジル)ピリジン-2-アミンを調製した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.39 - 1.46 (m, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 4 H) 2.75 - 2.92 (m, 4 H) 5.30 (s, 2 H) 6.34 (d,  $J=8.78$  Hz, 1 H) 7.09 (dd,  $J=8.78$ , 2.93 Hz, 1 H) 7.54 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H). LCMS (ESI) 178 (M + H).

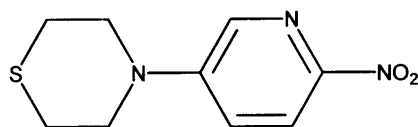
20

【0261】

実施例 3 2

4-(6-ニトロ-3-ピリジル)チオモルホリンの合成、化合物 3 2

【化 9 6】



30

2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられたと同様の方法で、4-(6-ニトロ-3-ピリジル)チオモルホリンが合成された。

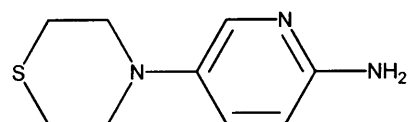
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 2.56 - 2.69 (m, 4 H) 3.79 - 3.92 (m, 4 H) 7.43 (dd,  $J=9.22$ , 3.07 Hz, 1 H) 8.10 (d,  $J=9.37$  Hz, 1 H) 8.20 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H).

【0262】

実施例 3 3

5-チオモルホリノピリジン-2-アミンの合成、化合物 3 3

【化 9 7】



40

5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられたと同様の方法で、5-チオモルホリノピリジン-2-アミンが調製された。

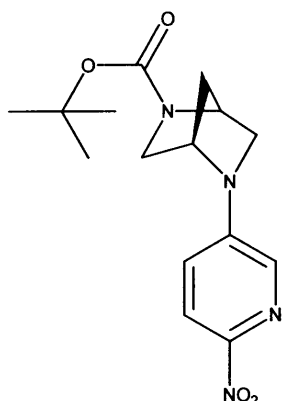
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 2.59 - 2.73 (m, 4 H) 3.04 - 3.20 (m, 4 H) 5.41 (s, 2 H) 6.35 (d,  $J=8.78$  Hz, 1 H) 7.10 (dd,  $J=8.78$ , 2.93 Hz, 1 H) 7.57 (d,  $J=2.64$  Hz, 1 H). LCMS (ESI) 196 (M + H).

【0263】

50

## 実施例 3 4

*tert*-ブチル (4*R*)-5-(6-ニトロ-3-ピリジル)-2,5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸塩の合成、化合物 3 4  
【化 9 8】



10

2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられたと同様の方法で、*tert*-ブチル (4*R*)-5-(6-ニトロ-3-ピリジル)-2,5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸塩が合成された。

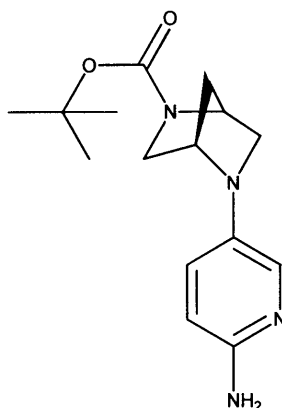
<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1.33 (d, *J*=32.21 Hz, 11 H) 1.91 (m, 2 H) 3.15 (d, *J*=10.25 Hz, 1 H) 3.58 (m, 1 H) 4.46 (m, 1 H) 4.83 (s, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.05 - 8.16 (m, 1 H).

20

【0 2 6 4】

## 実施例 3 5

*tert*-ブチル (4*R*)-5-(6-アミノ-3-ピリジル)-2,5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸塩の合成、化合物 3 5  
【化 9 9】



30

5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられたと同様の方法で、*tert*-ブチル (4*R*)-5-(6-アミノ-3-ピリジル)-2,5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸塩が調製された。

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) ppm 1.31 (d, *J*=31.91 Hz, 11 H) 1.83 (m, 2 H) 2.71 - 2.82 (m, 1 H) 3.44 (m, 1 H) 4.30 (d, 2 H) 5.08 (s, 2 H) 6.35 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.77 - 6.91 (m, 1 H) 7.33 (s, 1 H). LCMS (ESI) 291 (M + H).

【0 2 6 5】

## 実施例 3 6

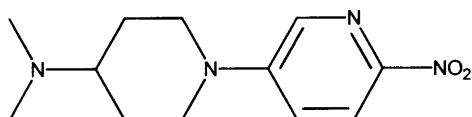
*N,N*-ジメチル-1-(6-ニトロ-3-ピリジル)ピペリジン-4-アミンの合成、化合物 3

6

40

50

【化 1 0 0】



2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられたと同様の方法で、N,N-ジメチル-1-(6-ニトロ-3-ピリジル)ピペリジン-p-アミンが合成された。

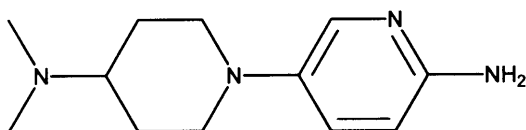
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.30 - 1.45 (m, 2 H) 1.79 (m, 2 H) 2.14 (s, 6 H) 2.33 (m, 1 H) 2.92 - 3.04 (m, 2 H) 4.03 (d,  $J=13.76$  Hz, 2 H) 7.42 (dd,  $J=9.22, 3.07$  Hz, 1 H) 8.04 - 8.11 (m, 1 H) 8.21 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H).

【0 2 6 6】

実施例 3 7

5-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジル]ピリジン-2-アミンの合成、化合物 3 7

【化 1 0 1】



5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられたと同様の方法で、5-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジル]ピリジン-2-アミンが調製された。

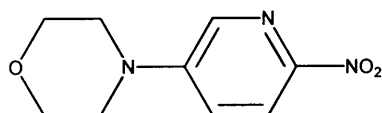
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.35 - 1.50 (m, 2 H) 1.69 - 1.81 (m, 2 H) 2.00 - 2.10 (m, 1 H) 2.11 - 2.22 (s, 6 H) 3.17 - 3.36 (m, 4 H) 5.19 - 5.38 (s, 2 H) 6.34 (d,  $J=8.78$  Hz, 1 H) 7.10 (dd,  $J=8.78, 2.93$  Hz, 1 H) 7.55 (d,  $J=2.63$  Hz, 1 H). LCMS (ESI) 221 (M + H).

【0 2 6 7】

実施例 3 8

4-(6-ニトロ-3-ピリジル)モルホリンの合成、化合物 3 8

【化 1 0 2】



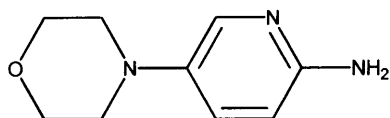
2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられたと同様の方法で、4-(6-ニトロ-3-ピリジル)モルホリンが合成された。

【0 2 6 8】

実施例 3 9

5-モルホリノピリジン-2-アミンの合成、化合物 3 9

【化 1 0 3】



10

20

30

40

50

5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられたと同様の方法で、5-モルホリノピリジン-2-アミンが調製された。

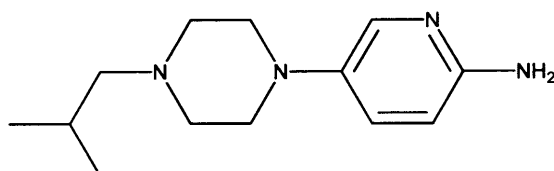
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 2.91 - 3.00 (m, 4 H) 3.76 - 3.84 (m, 4 H) 4.19 (br. s., 2 H) 6.45 (d,  $J=8.78$  Hz, 1 H) 7.12 (dd,  $J=8.78, 2.93$  Hz, 1 H) 7.72 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H).

【0269】

実施例 40

5-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成、化合物 40

【化104】



10

2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられたと同様の方法で、1-イソブチル-4-(6-ニトロ-3-ピリジル)ピペラジンは合成され、その後、これは、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられたと同様の方法で5-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンに変換された。

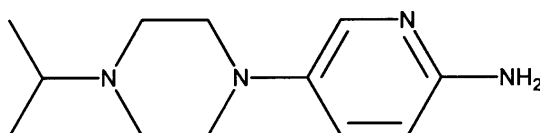
$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.88 (d,  $J=6.73$  Hz, 6 H) 1.71 - 1.84 (m, 1 H) 2.10 (d,  $J=7.32$  Hz, 2 H) 2.46 - 2.58 (m, 4 H) 2.97 - 3.07 (m, 4 H) 4.12 (s, 2 H) 6.45 (d,  $J=8.78$  Hz, 1 H) 7.14 (dd,  $J=8.78, 2.93$  Hz, 1 H) 7.75 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H). LCMS (ESI) 235 (M + H).

【0270】

実施例 41

5-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成、化合物 41

【化105】



30

2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられたと同様の方法で、1-イソプロピル-4-(6-ニトロ-3-ピリジル)ピペラジンが合成され、その後、これは、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられたと同様の方法で、5-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンに変換された。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 1.06 (d,  $J=6.44$  Hz, 6 H) 2.59 - 2.75 (m, 5 H) 2.97 - 3.10 (m, 4 H) 4.13 (s, 2 H) 6.45 (d,  $J=8.78$  Hz, 1 H) 7.15 (dd,  $J=9.08, 2.93$  Hz, 1 H) 7.76 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H). LCMS (ESI) 221 (M + H).

【0271】

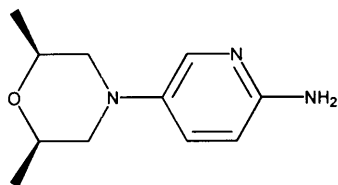
実施例 42

5-[ (2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリジン-2-アミンの合成、化合物 42

50



## 【化 1 0 6】



2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられたと同様の方法で、(2*S*,6*R*)-2、6-ジメチル-4-(6-ニトロ-3-ピリジル)モルホリンが合成され、これはその後、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられたと同様の方法で、5-[(2*R*,6*S*)-2、6-ジメチルモルホリン-4-イル]ピリジン-2-アミンに変換された。

10

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 1.20 (d, *J*=6.44 Hz, 6 H) 2.27 - 2.39 (m, 2 H) 3.11 - 3.21 (m, 2 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 4.15 (s, 2 H) 6.45 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.12 (dd, *J*=8.78, 2.93 Hz, 1 H) 7.72 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H). LCM S (ESI) 208 (M + H).

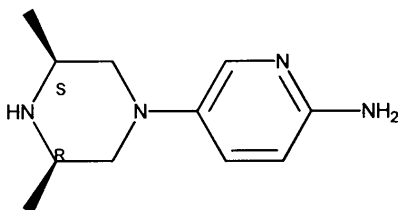
## 【0 2 7 2】

## 実施例 4 3

5-[(3*R*,5*S*)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]ピリジン-2-アミンの合成、化合物 4 3

20

## 【化 1 0 7】



30

2-ニトロ-5-[4-(1-ピペリジル)-1-ピペリジル]ピリジンの合成に用いられたと同様の方法で、(3*S*,5*R*)-3,5-ジメチル-1-(6-ニトロ-3-ピリジル)ピペラジンが合成され、これはその後、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成に用いられたと同様の方法で、5-[(3*R*,5*S*)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]ピリジン-2-アミンに変換された。

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 1.09 (d, *J*=6.44 Hz, 6 H) 2.20 (t, *J*=10.83 Hz, 2 H) 2.95 - 3.08 (m, 2 H) 3.23 (dd, *J*=11.71, 2.05 Hz, 2 H) 4.13 (s, 2 H) 6.45 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.14 (dd, *J*=8.78, 2.93 Hz, 1 H) 7.73 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H). LCMS (ESI) 207 (M + H).

## 【0 2 7 3】

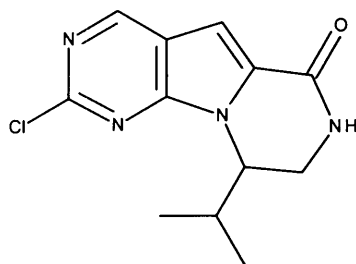
## 実施例 4 4

## 化合物 4 4 の合成

40

50

## 【化 1 0 8】

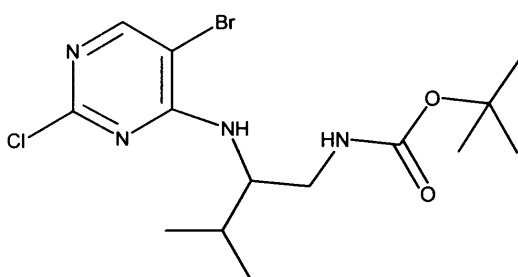


10

## 【 0 2 7 4】

*tert*-ブチル N - [ 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 3 - メチルブチル ] カルバメート

## 【化 1 0 9】



20

エチルアルコール ( 1 0 0 m L ) 中の中間体 A の溶液を、圧力ボンベ内の 1 0 % の P d / C ( 0 . 7 g ) を使用して 3 0 p s i の水素の下で 7 時間水素化した。C E L I T E <sup>TM</sup> を通した反応物混合物の濾過の後、有機層を真空下で濃縮して、*tert*-ブチル N - ( 2 - アミノ - 3 メチルブチル ) カルバメート ( 3 . 8 g ) を提供した。エチルアルコール ( 1 0 0 m L ) 中の 5 - ブロモ 2 , 4 - ジクロロピリミジン ( 7 . 1 1 g , 0 . 0 3 1 2 モル ) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン ( 5 . 4 5 m L , 1 . 0 e q ) 及び *tert*-ブチル N - ( 2 - アミノ - 3 メチルブチル ) カルバメート ( 6 . 3 1 g , 0 . 0 3 1 2 モル ) を添加した。反応物混合物を、室温で 2 0 時間撹拌した。真空下での濃縮の後、酢酸エチル及び水を添加した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、その後真空下で濃縮した。粗製品を、ヘキサン/酢酸エチル ( 0 ~ 3 0 % ) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、*tert*-ブチル N - [ 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 3 - メチルブチル ] カルバメートを提供した。

30

<sup>1</sup>H NMR ( 6 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) ppm 0.77 - 0.85 ( d , J = 6.5 H z , 3 H ) 0.87 ( d , J = 6.73 H z , 3 H ) 1.31 - 1.39 ( m , 9 H ) 1.82 - 1.93 ( m , 1 H ) 2.94 ( d , J = 5.56 H z , 1 H ) 3.08 - 3.22 ( m , 2 H ) 3.98 ( d , J = 8.20 H z , 1 H ) 6.96 ( d , J = 8.78 H z , 1 H ) 8.21 ( s , 1 H ) . L C M S ( E S I ) 393 ( M + H ) .

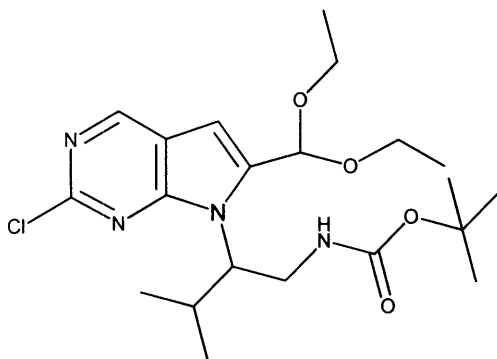
## 【 0 2 7 5】

*tert*-ブチル N - [ 2 - [ 2 - クロロ - 6 - ( ジエトキシメチル ) ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ] - 3 - メチルブチル ] カルバメート

40

50

【化 1 1 0】



10

tert-ブチルN-[2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロプ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]エチル]カルバメートについて記載する菌頭の条件で、tert-ブチルN-[2-[(5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]-3-メチルブチル]カルバメートのホスティングにより、tert-ブチルN-[2-[2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-3-メチルブチル]カルバメートを合成し、その後続いて、tert-ブチルN-[2-[2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]エチル]カルバメートの合成について記載されているように、TB AFを処理した。

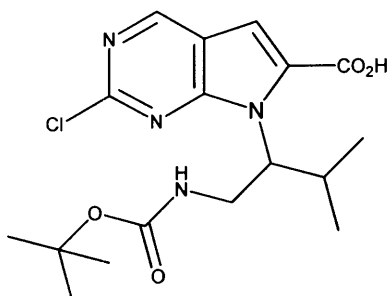
20

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.11 (d,  $J=6.44$  Hz, 3 H) 1.18 (t,  $J=7.03$  Hz, 6 H) 1.21 - 1.26 (m, 12 H) 2.88 (br. s., 1 H) 3.43 - 3.78 (m, 6 H) 3.97 - 4.08 (m, 1 H) 5.61 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 6.71 - 6.78 (m, 1 H) 8.87 (s, 1 H). LC MS (ESI) 441 (M + H).

【0 2 7 6】

7-[1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2メチル-プロピル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸

【化 1 1 1】



30

THF中のtert-ブチルN-[2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロプ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]エチル]カルバメートの溶液に、TB AFを添加し、内容物を加熱して3時間還流した。酢酸エチル及び水をその後添加し、有機層を分離して、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下でその後濃縮した。この粗反応物に酢酸/水(9:1)を添加し、内容物を、室温で12時間撹拌した。真空下での濃縮の後、飽和NaHCO<sub>3</sub>及び酢酸エチルを添加した。

40

有機層を分離し、乾燥し、その後真空下で濃縮した。このように得られた粗反応生成物を、DMF中に溶解し、その後オキソンを添加し、内容物を3時間撹拌した。酢酸エチルの添加の後、CELITETMを通して反応物混合物をろ過し、真空下で濃縮した。粗製品を、ヘキサン/酢酸エチル(0~100%)を用いたシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにかけて、7-[1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2メチル-プロピル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸を提供した。

50

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.85 (d,  $J=7.03$  Hz, 3 H) 0.97 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 1.52 (s, 9 H) 1.99 - 2.23 (m, 1 H) 3.98 (dd,  $J=14.05, 3.51$  Hz, 1 H) 4.47 - 4.71 (m, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 9.17 (s, 1 H). LCMS (ESI) 383 (M + H).

【 0 2 7 7 】

化合物 4 4

DCM ( 1 . 5 mL ) 中の 7 - [ 1 - [ ( 第三級ブトキシカルボニルアミノ ) メチル ] - 2 メチル-プロピル ] - 2 - クロロ-ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン-6 カルボン酸 ( 0 . 0 5 0 g 、 0 . 0 0 0 1 3 モル ) に、DIC ( 3 2 . 7 mg ) 及びDMAP ( 1 0 mg ) を添加した。内容物を、2 時間撹拌した。その後、トリフルオロ酢酸 ( 0 . 4 mL ) を添加し、さらに撹拌を 3 0 分間続けた。過剰な酸を中和する飽和  $\text{NaHCO}_3$  の添加の後、酢酸エチルを添加し、有機層を分離して、硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、その後真空中で濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル ( 0 - 1 0 0 % ) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、粗製品を精製し、製品を提供した。

10

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.72 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 0.97 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 2.09 - 2.22 (m, 1 H) 3.57 (dd,  $J=13.18, 4.98$  Hz, 1 H) 3.72 (dd,  $J=13.61, 4.25$  Hz, 1 H) 4.53 (dd,  $J=8.05, 3.95$  Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 8.34 (d,  $J=4.98$  Hz, 1 H) 9.08 (s, 1 H). LCMS (ESI) 265 (M + H).

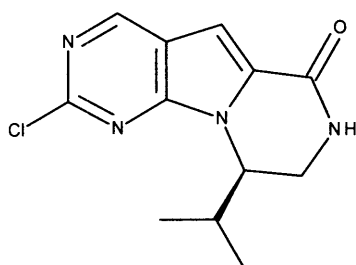
【 0 2 7 8 】

実施例 4 5

化合物 4 5 の合成

20

【 化 1 1 2 】



30

化合物 1 4 を 1 0 % の Pd / C で水素化して、中間体、tert-ブチル N - [ ( 2 R ) - 2 - アミノ-3 - メチルブチル ] カルバメートを提供し、これは次いで、化合物 4 4 について記載されたと類似の反応条件を用いて、5 - プロモ 2 , 4 - ジクロロピリミジンで処理され、化合物 4 5 が提供された。分析データは、ラセミ体 ( 中間体 1 A ) のために報告されたものと一致している。

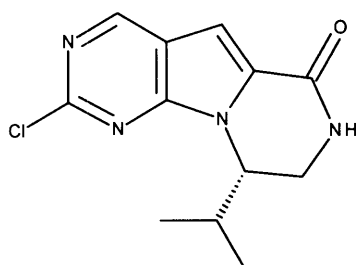
【 0 2 7 9 】

実施例 4 6

化合物 4 6 の合成

【 化 1 1 3 】

40



50

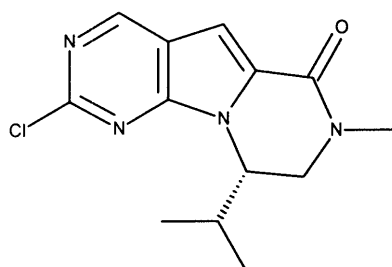
化合物 15 を、10 %の Pd/C で水素化して、中間体の *tert*-ブチル N - [ (2*S*) - 2 - アミノ - 3 - メチルブチル ] カルバメートを提供し、これはその後、化合物 44 に対して記載されたと類似の反応条件を用いて 5 - プロモ 2、4 - ジクロロピリミジンで処理され、化合物 46 を提供した。分析データ (NMR 及び LCMS) は、ラセミ体化合物 44 のために報告されたものと一致していた。

【0280】

実施例 47

化合物 47 の合成

【化 114】



10

DMF (3 mL) 中の化合物 44 (80 mg、0.00030 モル) の溶液に、油 (40 mg) 中の水素化ナトリウムの 60 % の分散物を添加した。15 分間の攪拌の後、沃化メチル (37  $\mu$ L、2 eq) を添加した。内容物を、室温で 30 分間攪拌した。その後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> を添加し、酢酸エチルがそれに続いた。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、その後、真空下で濃縮し、製品を提供した。

20

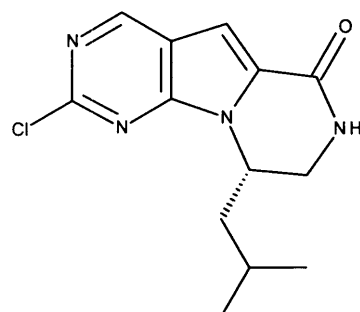
<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.74 (d, J=6.73 Hz, 3 H) 0.91 (d, J=6.73 Hz, 3 H) 2.04 - 2.20 (m, 1 H) 3.04 (s, 3 H) 3.69 (dd, J=13.76, 1.17 Hz, 1 H) 3.96 (dd, J=13.76, 4.68 Hz, 1 H) 4.58 (dd, J=7.32, 3.51 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 279 (M + H).

【0281】

実施例 48

化合物 48 の合成

【化 115】



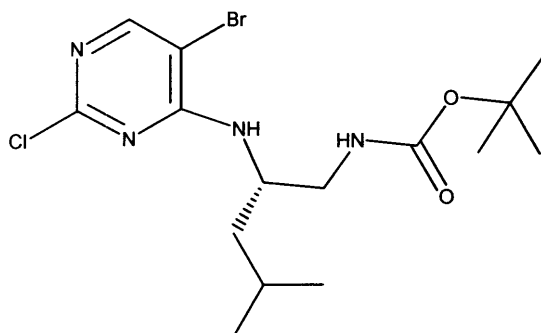
40

【0282】

*tert*-ブチル N - [ (2*S*) - 2 - [ (5 - プロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル) アミノ ] - 4 - メチル - ペンチル ] カルバメート

50

【化 1 1 6】



10

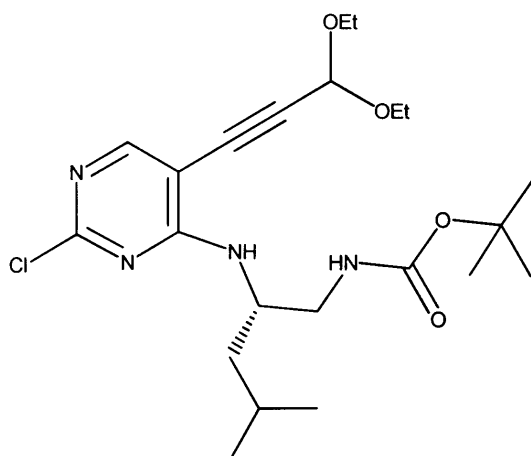
圧力ボンベ内の 50 psi の水素で覆い、エチルアルコール中 10 % の Pd/C で、化合物 18 を水素化し、tert-ブチル N-[(2S)-2-アミノ-4-メチルペンチル]カルバメートを提供し、これは次いで、tert-ブチル N-[2-[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]-3-メチルブチル]カルバメートについて記載されたと類似の反応条件を用いて、5-ブromo 2、4-ジクロロピリミジンと反応させて、tert-ブチル N-[(2S)-2-[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]-4-メチル-ペンチル]カルバメートを提供した。

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.91 (d, J=6.44 Hz, 3 H) 0.94 (d, J=6.44 Hz, 3 H) 1.32 - 1.51 (m, 11 H) 1.55 - 1.67 (m, 1 H) 3.28 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 4.21 - 4.42 (m, 1 H) 4.84 (s, 1 H) 5.84 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H). LCMS (ESI) 407 (M + H).

20

【0 2 8 3】

【化 1 1 7】



30

トルエン (36 mL) 及びトリエチルアミン (7.2 mL) 中の tert-ブチル N-[(2S)-2-[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]-4-メチル-ペンチル]カルバメート (5.0 g、12.3 mmol) の溶液に、3、3-ジエトキシプロプ-1-イン (2.8 mL、19.7 mmol)、Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (1.1 g、1.23 mmol)、及びトリフェニルアルシン (3.8 g、12.3 mmol) を窒素下で添加した。内容物を、70 度で 24 時間加熱した。室温に冷却後、反応物混合物を CELITE M でろ過し、その後、真空下で濃縮した。粗製品を、ヘキサン/酢酸エチル (0 ~ 30 %) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、(2S)-N2-[2-クロロ-5-(3、3-ジエトキシプロプ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ペンタン-1、2-ジアミンを提供した。

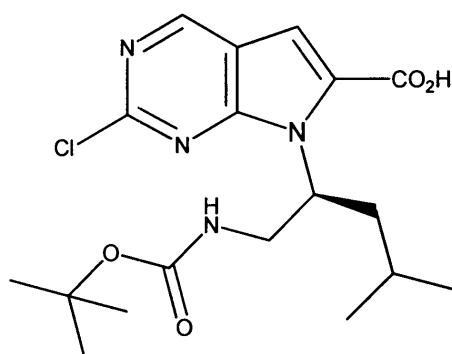
40

LCMS (ESI) 455 (M + H).

50

【 0 2 8 4 】

【 化 1 1 8 】



10

7-[1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2-メチル-プロピル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸について記載したと類似の合成シーケンスを用いて、7-[(1S)-1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-3-メチルブチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸を合成した。

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.88 (d, J=6.44 Hz, 3 H) 0.97 (d, J=6.44 Hz, 3 H) 1.47 (s, 9 H) 1.49 - 1.54 (m, 1 H) 1.56 (t, J=7.17 Hz, 2 H) 3.98 (dd, J=13.91, 3.07 Hz, 1 H) 3.76 (dd, J=13.31, 4.13 Hz, 1 H) 4.38 (d, J=14.05 Hz, 1 H) 4.90 (t, J=7.17 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H). LCMS (M + H) 397.

20

【 0 2 8 5 】

化合物 4 4 に対して記載されたと類似の合成シーケンスを用いて、化合物 4 8 が合成された。

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.82 (d, J=6.73 Hz, 3 H) 0.97 (d, J=6.44 Hz, 3 H) 1.34 - 1.46 (m, 1 H) 1.48 - 1.65 (m, 2 H) 3.40 (dd, J=13.32, 5.42 Hz, 1 H) 3.76 (dd, J=13.47, 4.10 Hz, 1 H) 4.76 - 4.92 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 8.34 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H). LCMS (ESI) 279 (M + H).

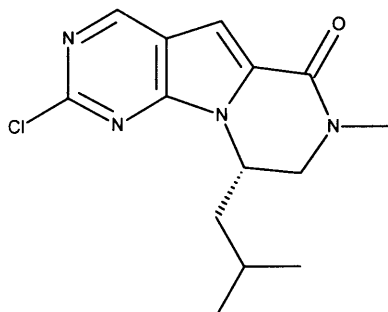
【 0 2 8 6 】

実施例 4 9

30

化合物 4 9 の合成

【 化 1 1 9 】



40

化合物 4 9 は、化合物 4 7 に対して記載されたと類似の方法で合成された。

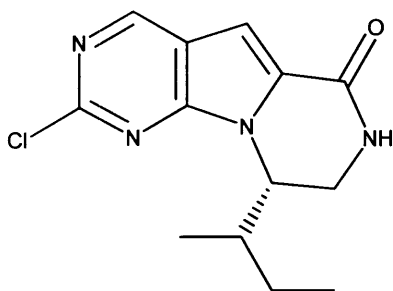
<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.82 (d, J=6.44 Hz, 3 H) 0.97 (d, J=6.44 Hz, 3 H) 1.37 - 1.68 (m, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.56 (d, J=13.47 Hz, 1 H) 4.00 (dd, J=13.32, 4.25 Hz, 1 H) 4.82 - 4.94 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H). LCM S (ESI) 293 (M + H).

【 0 2 8 7 】

実施例 5 0

50

化合物 50 の合成  
【化 120】

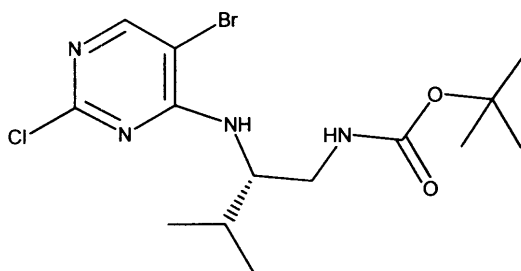


10

【0288】

*tert*-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 3 - メチル - ペンチル ] カルバメート

【化 121】



20

圧力容器内で 50 p s i の水素下で、10 % の P d / C を用いて化合物 20 を水素化し、*tert*-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 3 メチルペンチル ] カルバメートを提供し、これを、*tert*-ブチル N - [ 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 3 - メチルブチル ] カルバメートについて記載されたと類似の反応条件を用いて、5 - ブロモ 2、4 - ジクロロピリミジンと反応させて、*tert*-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 3 - メチル - ペンチル ] カルバメートを提供した。

30

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) ppm 0.88 - 0.95 (m, 6 H) 1.11 - 1.20 (m, 1 H) 1.34 (s, 9 H) 1.44 - 1.54 (m, 1 H) 1.64 - 1.72 (m, 1 H) 3.17 - 3.27 (m, 1 H) 3.33 - 3.43 (m, 1 H) 4.11 - 4.21 (m, 1 H) 4.81 (s, 1 H) 5.92 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 407.

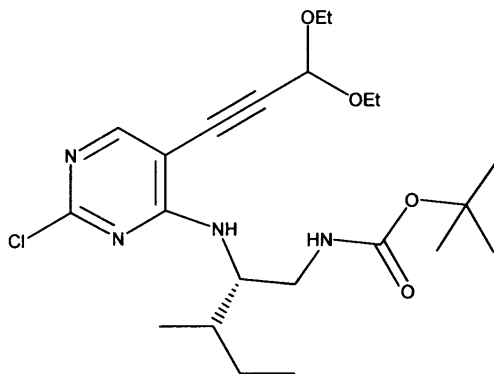
【0289】

*tert*-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3、3 - ジエトキシプロピ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] - 3 - メチル - ペンチル ] カルバメート

40



## 【化 1 2 2】



10

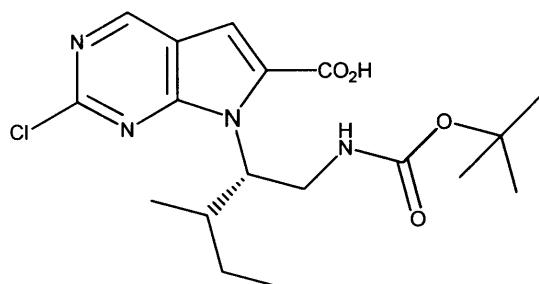
(2S)-N2-[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロプ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ペンタン-1,2-ジアミンの合成に用いられたと同様の実験条件を用いて、tert-ブチルN-[(2S)-2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロプ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-3-メチル-ペンチル]カルバメートを合成した。

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.76 - 0.89 (m, 6 H) 1.03 (q, J=7.22 Hz, 3 H) 1.10 - 1.17 (m, 3 H) 1.25 - 1.42 (m, 11 H) 1.59 - 1.73 (m, 1 H) 3.35 - 3.47 (m, 4 H) 3.51 - 3.73 (m, 2 H) 3.99 - 4.11 (m, 1 H) 5.52 - 5.56 (m, 1 H) 6.76 - 7.03 (m, 2 H) 8.12 - 8.23 (m, 1 H). LCMS (ESI) 455 (M + H).

20

## 【0 2 9 0】

7-[(1S)-1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2メチル-ブチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸  
【化 1 2 3】



30

7-[1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2メチル-プロピル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸について記載したと類似の合成シーケンスを用いて、7-[(1S)-1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2メチル-ブチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸を合成した。

40

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.80 (t, J=7.47 Hz, 3 H) 0.86 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.06 - 1.30 (m, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 1.79 - 1.96 (m, 1 H) 3.95 (dd, J=14.05, 3.22 Hz, 1 H) 4.52 (d, J=14.35 Hz, 1 H) 4.61 - 4.73 (m, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 9.13 (s, 1 H). LCMS (ESI) 397 (M + H).

## 【0 2 9 1】

化合物 4 4 に対して記載されたと類似の合成シーケンスを用いて、化合物 5 0 を合成した。

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.74 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 0.89 (d, J=6.73 Hz, 3 H) 1.00 - 1.12 (m, 2 H) 1.82 - 1.94 (m, 1 H) 3.55 (dd, J=13.91, 4.83 Hz, 1 H) 3.70 (dd, J=13.61, 4.25 Hz, 1 H) 4.57 (dd, J=7.91, 4.10 Hz, 1 H) 7.17 (s,

50

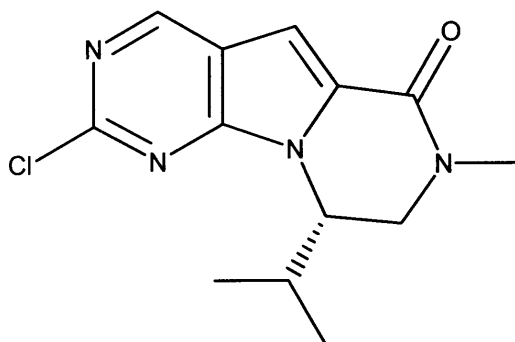
1 H) 8.31 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 279 (M + H).

【 0 2 9 2 】

実施例 5 1

化合物 5 1 の合成

【 化 1 2 4 】



10

化合物 4 7 と同様の方法で、化合物 5 1 を合成した。

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.77 (t, J=7.47 Hz, 3 H) 0.84 (d, J=6.73 Hz, 3 H) 1.07 - 1.16 (m, 2 H) 1.82 - 1.95 (m, 1 H) 3.03 (s, 3 H) 3.68 (d, J=13.76 Hz, 1 H) 3.96 (dd, J=13.76, 4.39 Hz, 1 H) 4.59 - 4.70 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H). LCMS (ESI) 293 (M + H).

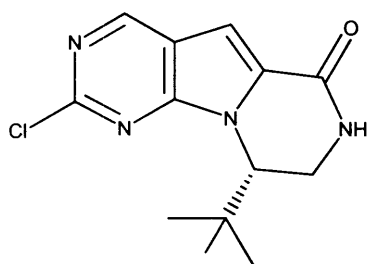
20

【 0 2 9 3 】

実施例 5 2

化合物 5 2 の合成

【 化 1 2 5 】



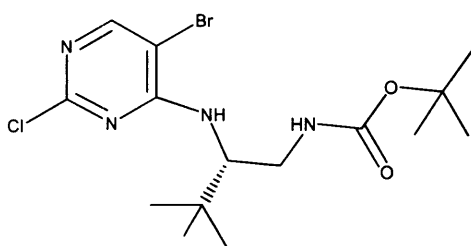
30

【 0 2 9 4 】

tert-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 3, 3 - ジメチルブチル ] カルバメート

【 化 1 2 6 】

40



圧力容器内、50 p s i、水素下で10%のPd/Cを用いて、化合物 2 1 を水素化して

50

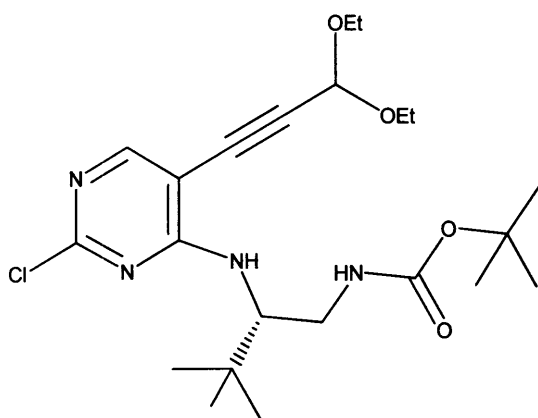
、tert-ブチルN-[(2S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブチル]カルバメートを提供し、次いでこれを、tert-ブチルN-[2-[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]-3-メチルブチル]カルバメートについて記載されたと類似の反応条件を用いて、5-ブromo 2,4-ジクロロピリミジンと反応させて、tert-ブチルN-[(2S)-2-[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]-3,3-ジメチルブチル]カルバメートを提供した。

LCMS (ESI) 407 (M + H).

【0295】

tert-ブチルN-[(2S)-2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロパ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-3,3-ジメチルブチル]カルバメート

【化127】



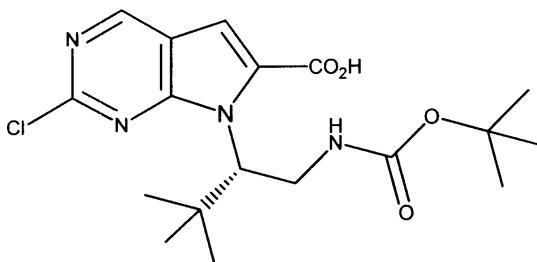
(2S)-N2-[[2-chloro-5-(3,3-ジエトキシプロパ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ペンタン-1,2-ジアミンの合成に用いられたと同様の実験条件を用いて、tert-ブチルN-[(2S)-2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロパ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-3,3-ジメチルブチル]カルバメートを合成した。

LCMS (ESI) 455 (M + H).

【0296】

7-[(1S)-1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2,2-ジメチルプロピル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸

【化128】



7-[1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2,2-ジメチル-プロピル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸について記載したと類似の合成シーケンスを用いて、7-[(1S)-1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2,2-ジメチルプロピル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸を合成した。

LCMS (ESI) 397 (M + H).

【 0 2 9 7 】

中間体 1 A について記載されたと類似の合成シーケンスを用いて、中間体 1 F を合成した。

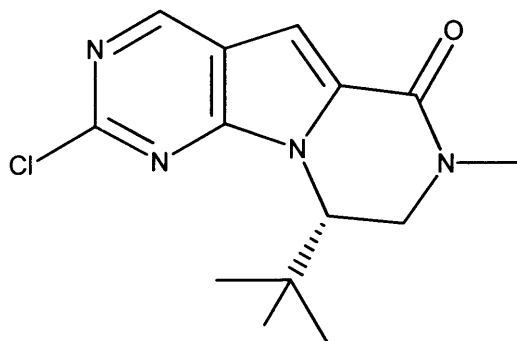
LCMS (ESI) 279 (M + H).

【 0 2 9 8 】

実施例 5 3

化合物 5 3 の合成

【 化 1 2 9 】



10

20

中間体 1 C A について記載したと同様の方法で、化合物 5 3 を合成した。

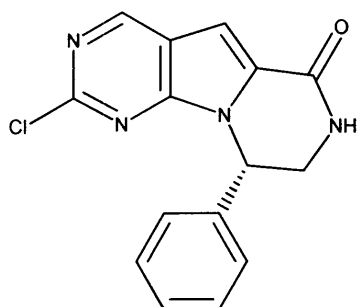
LCMS (ESI) 293 (M + H).

【 0 2 9 9 】

実施例 5 4

化合物 5 4 の合成

【 化 1 3 0 】



30

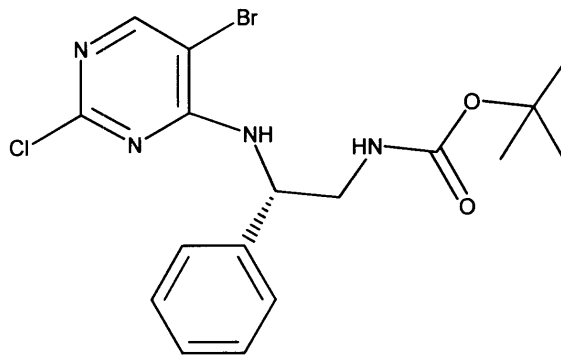
【 0 3 0 0 】

tert-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 2 - フェニルエチル ] カルバメート

40

50

## 【化 1 3 1】



10

圧力容器内の 50 p s i の水素下で 10 % の P d / C を用いて、化合物 21 を水素化し、tert-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 2 - フェニルエチル ] カルバメートを提供し、次いでこれを、tert-ブチル N - [ 2 - [ ( 5 - プロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 3 - メチルブチル ] カルバメートについて記載されたと類似の反応条件を用いて、5 - プロモ 2、4 - ジクロロピリミジンと反応させて、tert-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - [ ( 5 - プロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 2 - フェニルエチル ] カルバメートを提供した。

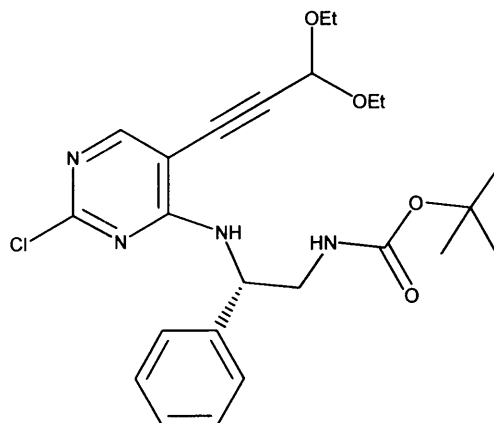
20

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.32 (s, 9 H) 3.29 - 3.50 (m, 2 H) 5.12 - 5.24 (m, 1 H) 7.10 (t, J=5.27 Hz, 1 H) 7.21 (t, J=6.88 Hz, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 4 H) 7.89 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H). LCMS (ESI) 427 (M + H).

## 【 0 3 0 1】

tert-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3、3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] - 2 - フェニルエチル ] カルバメート

## 【化 1 3 2】



30

40

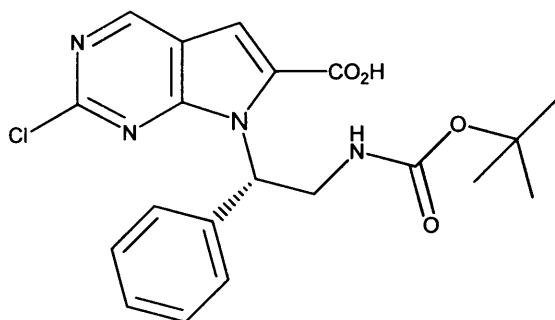
( 2 S ) - N 2 - [ 2 - クロロ - 5 - ( 3、3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] - 4 - メチル - ペンタン - 1、2 - ジアミンの合成に用いられたと同様の実験条件を用いて、tert-ブチル N - [ ( 2 S ) - 2 - [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3、3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] - 2 - フェニルエチル ] カルバメートを合成した。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.14 (t, J=7.03 Hz, 6 H) 1.32 (s, 9 H) 3.39 (s, 2 H) 3.52 - 3.61 (m, 2 H) 3.64 - 3.73 (m, 2 H) 5.17 - 5.26 (m, 1 H) 5.57 (s, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 4 H) 7.90 (d, J=7.61 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H). LCMS (ESI) 475 (M + H).

## 【 0 3 0 2】

50

7-[ (1S)-2-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-1-フェニルエチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸  
【化133】



10

7-[1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2メチル-プロピル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸について記載されたと類似の合成シーケンスを用いて、7-[ (1S)-2-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-1-フェニルエチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸を合成した。

LCMS (ESI) 417 (M + H).

【0303】

20

化合物54

化合物44について記載されたと類似の合成シーケンスを用いて、化合物54を合成した。

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.58 - 3.69 (m, 1 H) 4.13 (dd, J=13.47, 4.39 Hz, 1 H) 6.07 (d, J=3.81 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 7.19 - 7.31 (m, 3 H) 7.34 (s, 1 H) 8.27 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H). LCMS (ESI) 299 (M + H).

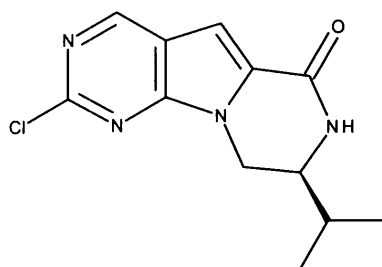
【0304】

実施例55

化合物55の合成

【化134】

30



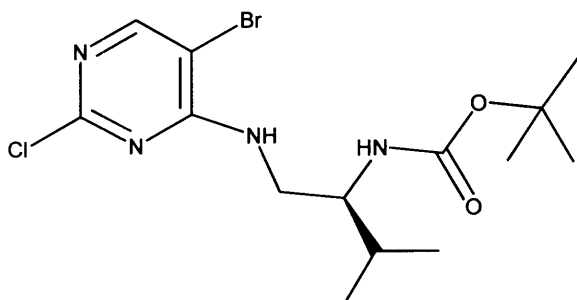
【0305】

40

tert-ブチルN-[ (1S)-1-[[ (5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]-2メチル-プロピル]カルバメート

50

## 【化 1 3 5】



10

tert-ブチルN-[2-[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]-3-メチルブチル]カルバメートについて記載されたと類似の反応条件を用い、5-ブromo 2、4-ジクロロピリミジン及び中間体Eを使用して、tert-ブチルN-[(1S)-1-[[[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]-2メチル-プロピル]カルバメートを合成した。

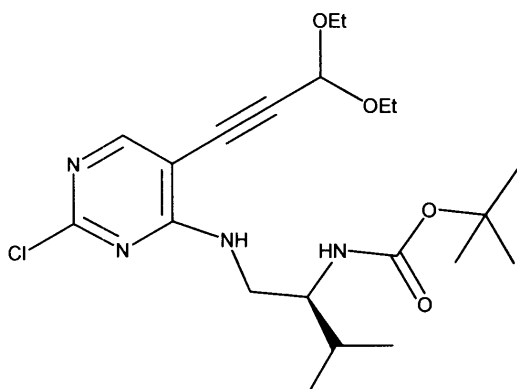
<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.95 - 1.02 (m, 6 H) 1.35 - 1.45 (m, 9 H) 1.75 - 1.90 (m, 1 H) 3.35 - 3.48 (m, 1 H) 3.52 - 3.61 (m, 1 H) 3.64 - 3.76 (m, 1 H) 4.56 (d, J=8.49 Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H). LCMS (ESI) 393 (M + H).

20

## 【0306】

tert-ブチルN-[(1S)-1-[[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]メチル]-2メチル-プロピル]カルバメート

## 【化 1 3 6】



30

(2S)-N2-[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ペンタン-1、2-ジアミンの合成に用いられたと同様の実験条件を用いて、tert-ブチルN-[(1S)-1-[[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]メチル]-2メチル-プロピル]カルバメートを合成した。

40

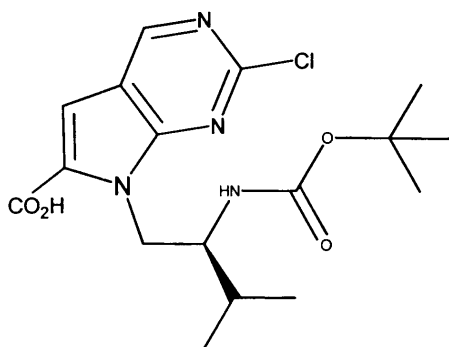
<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.90 - 1.00 (m, 6 H) 1.18 - 1.25 (m, 6 H) 1.34 - 1.36 (m, 9 H) 1.69 - 1.90 (m, 1 H) 3.34 - 3.82 (m, 6 H) 4.53 - 4.77 (m, 1 H) 5.45 - 5.55 (m, 1 H) 6.37 (dd, J=15.37, 6.59 Hz, 1 H) 6.56 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 441 (M + H).

## 【0307】

7-[(2S)-2-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸

50

## 【化 1 3 7】



10

7-[1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2-メチル-プロピル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸に対して記載されたものと類似の合成シーケンスを用いて、7-[(2S)-2-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸を合成した。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 0.90 (d, J=6.73 Hz, 3 H) 0.96 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.55 - 1.66 (m, 10 H) 4.14 (dd, J=13.61, 3.95 Hz, 1 H) 4.52 - 4.63 (m, 1 H) 4.84 (dd, J=13.61, 1.32 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 8.95 (s, 1 H). LCMS (ESI) 383 (M + H).

20

## 【0308】

化合物 5 5

化合物 4 4 について記載されたものと類似の合成シーケンスを用いて、化合物 5 5 を合成した。

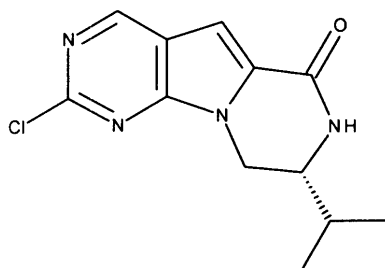
LCMS (ESI) 265 (M + H).

## 【0309】

実施例 5 6

化合物 5 6 の合成

## 【化 1 3 8】



30

5-ブロモ 2、4-ジクロロピリミジン及び化合物 1 7 を用いて、出発原料として化合物 5 6 を合成し、続いて、化合物 5 5 に関する合成ステップの同様のシーケンスを行った。分析データは、その鏡像異性体 (化合物 5 5) について記載されたものと一致していた。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.88 (d, J=6.44 Hz, 6 H) 1.73 - 1.86 (m, 1 H) 3.67 - 3.76 (m, 2 H) 4.11 - 4.21 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 8.56 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 265 (M + H).

40

## 【0310】

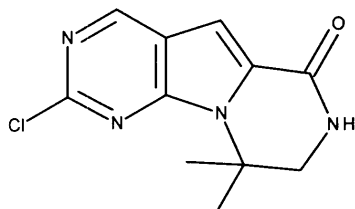
実施例 5 7

化合物 5 7 の合成

50



【化 1 3 9】

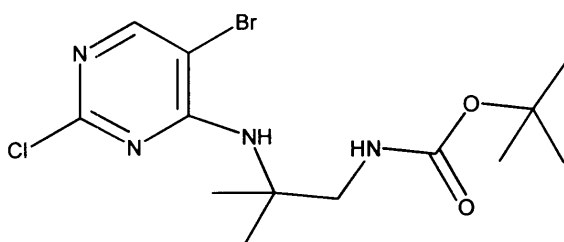


【 0 3 1 1】

10

*tert*-ブチル N - [ 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 2 メチル - プロピル ] カルバメート

【化 1 4 0】



20

*tert*-ブチル N - [ 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 3 - メチルブチル ] カルバメートについて記載されたと類似の反応条件を用い、5 - ブロモ 2 、 4 - ジクロロピリミジン及び *tert*-ブチルカルバミン酸 N - ( 2 - アミノ - 2 メチル - プロピル ) を用いて、*tert*-ブチル N - [ 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 2 メチル - プロピル ] カルバメートを合成した。

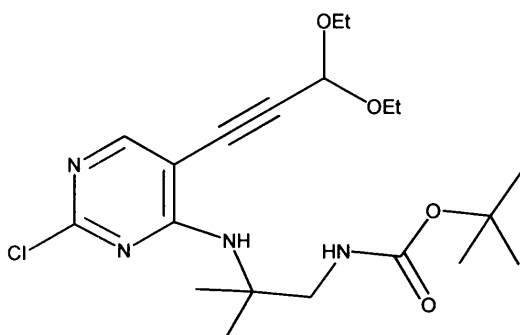
LCMS (ESI) 379 (M + H).

【 0 3 1 2】

30

*tert*-ブチル N - [ 2 - [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] - 2 メチル - プロピル ] カルバメート

【化 1 4 1】



40

( 2 S ) - N 2 - [ 2 - クロロ - 5 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] - 4 - メチル - ペンタン - 1 , 2 - ジアミンの合成に用いられたものと同様の実験条件を用いて、*tert*-ブチル N - [ 2 - [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] - 2 メチル - プロピル ] カルバメートを合成した。

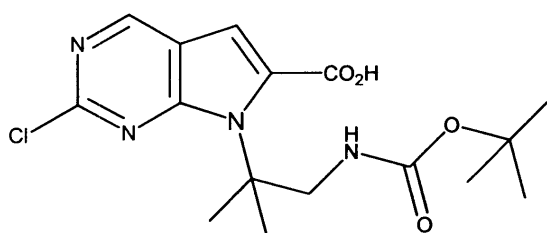
<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.11 - 1.22 (m, 6 H) 1.31 - 1.45 (m, 15 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 3.51 - 3.76 (m, 4 H) 5.60 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.33 (t, J=6.44 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H). LCMS (ESI) 427 (M + H).

50

## 【 0 3 1 3 】

7-[ 2 - ( 第三級ブトキシカルボニルアミノ ) - 1 , 1-ジメチルエチル ] - 2 - クロロ - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 カルボン酸

## 【 化 1 4 2 】



10

7-[ 1 - [ ( 第三級ブトキシカルボニルアミノ ) メチル ] - 2 メチル - プロピル ] - 2 - クロロ - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 カルボン酸について記載されたものと類似の合成シーケンスを用いて、7-[ 2 - ( 第三級ブトキシカルボニルアミノ ) - 1 , 1-ジメチルエチル ] - 2 - クロロ - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 カルボン酸を合成した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.43 (s, 9H) 1.73 (s, 6 H) 4.06 (s, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 9.23 (s, 1H). LCMS (ESI) 369 (M + H).

## 【 0 3 1 4 】

化合物 5 7

20

化合物 4 4 について記載されたものと類似の合成シーケンスを用いて、化合物 5 7 を合成した。

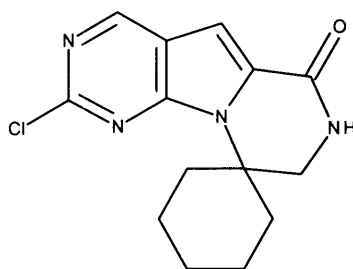
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.73 (s, 6 H) 3.50 (d,  $J=2.93$  Hz, 2 H) 7.25 (s, 1 H) 8.46 - 8.55 (m, 1 H) 9.07 (s, 1 H). LCMS (ESI) 251 (M + H).

## 【 0 3 1 5 】

実施例 5 8

化合物 5 8 の合成

## 【 化 1 4 3 】



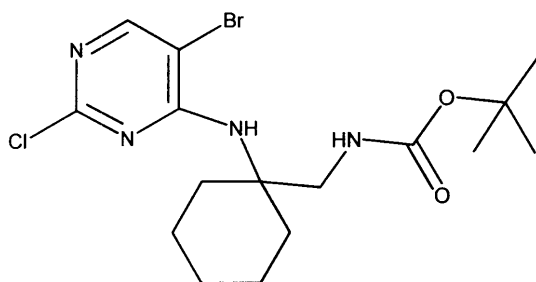
30

## 【 0 3 1 6 】

tert-ブチル N - [ [ 1 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] シクロヘキシル ] メチル ] カルバメート

40

## 【化 1 4 4】



10

tert-ブチルN-[2-[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]-3-メチルブチル]カルバメートについて記載されたと類似の反応条件を用いて、5-ブromo 2、4-ジクロロピリミジン及び中間体Kを使用して、tert-ブチルN-[[1-[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル]メチル]カルバメートを合成した。

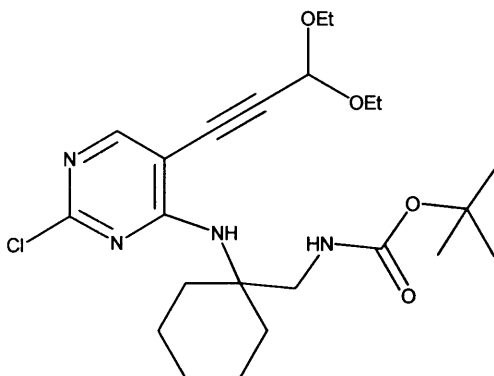
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.18 - 1.54 (m, 17 H) 2.23 (d,  $J=14.35$  Hz, 2 H) 3.36 (d,  $J=6.44$  Hz, 2 H) 5.82 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H). LC MS (ESI) 419 (M + H).

## 【0317】

20

tert-ブチルN-[[1-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロヘキシル]メチル]カルバメート

## 【化 1 4 5】



30

(2S)-N2-[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ペンタン-1,2-ジアミンの合成に用いたものと同様の実験条件を用いて、tert-ブチルN-[[1-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロヘキシル]メチル]カルバメートを合成した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.08 - 1.16 (m, 6 H) 1.17 - 1.54 (m, 17 H) 2.13 (br. s., 2 H) 3.36 (d,  $J=6.73$  Hz, 2 H) 3.50 - 3.69 (m, 4 H) 5.72 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 5.72 (br. s., 1 H) 8.17 (s, 1 H). LCMS (ESI) 467 (M + H).

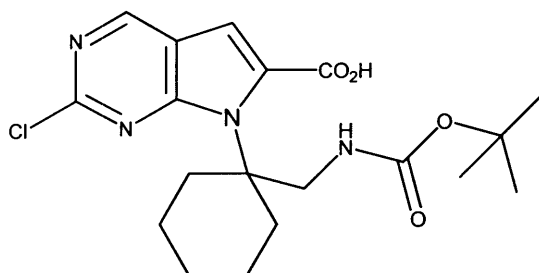
40

## 【0318】

7-[1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]シクロヘキシル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸

50

## 【化 1 4 6】



10

7-[1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2-メチル-プロピル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸について記載したものと類似の合成シーケンスを用いて、7-[1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]シクロヘキシル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸を合成した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.37 - 1.54 (m, 13 H) 1.75 (br. s., 4 H) 2.74 (br. s., 2 H) 3.78 - 3.84 (m, 2 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H). LCMS (ESI) 409 (M + H).

## 【0 3 1 9】

## 化合物 5 8

化合物 4 4 について記載されたものと類似の合成シーケンスを用いて、化合物 5 8 を合成した。

20

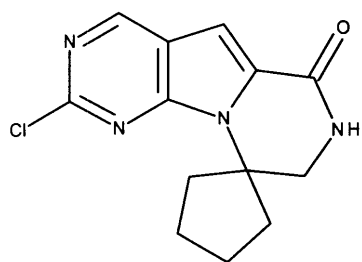
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.28 (br. s., 2 H) 1.42 (br. s., 2 H) 1.70 (br. s., 4 H) 1.85 - 1.95 (m, 2 H) 2.69 (m, 2 H) 7.16 - 7.25 (m, 1 H) 8.41 (br. s., 1 H) 9.04 (s, 1 H). LCMS 291 (M + H).

## 【0 3 2 0】

## 実施例 5 9

## 化合物 5 9 の合成

## 【化 1 4 7】



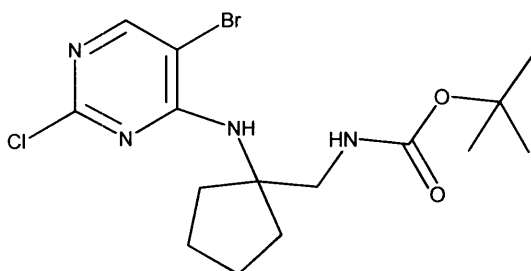
30

## 【0 3 2 1】

tert-ブチル N - [[1-[(5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロペンチル]メチル]カルバメート

40

## 【化 1 4 8】



50

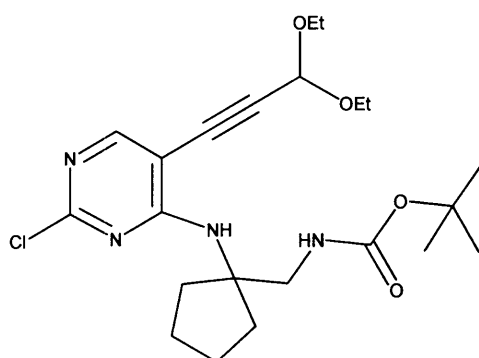
*tert*-ブチルN-[2-[ (5-プロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル) アミノ ]-3-メチルブチル]カルバメートについて記載したと類似の反応条件を用い、5-プロモ2、4-ジクロロピリミジン及び中間体Lを使用して、*tert*-ブチルN-[ [1-[ (5-プロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル) アミノ ]シクロペンチル]メチル]カルバメートを合成した。

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.34 (s, 9 H) 1.50 - 1.58 (m, 2 H) 1.63 - 1.78 (m, 4 H) 1.96 - 2.06 (m, 2 H) 3.25 (d, J=6.15 Hz, 2 H) 6.71 (s, 1 H) 7.18 (t, J=6.29 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H). LCMS (ESI) 405 (M + H).

【0322】

*tert*-ブチルN-[ [1-[ [2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンチル]メチル]カルバメート

【化149】



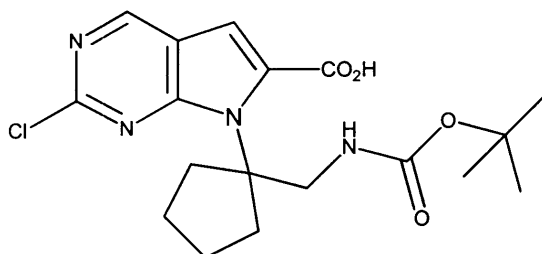
(2S)-N2-[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ペンタン-1、2-ジアミンの合成に用いられたものと同様の実験条件を用いて、*tert*-ブチルN-[ [1-[ [2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンチル]メチル]カルバメートを合成した。

LCMS (ESI) 453 (M + H).

【0323】

7-[1-[ (第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]シクロペンチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸

【化150】



7-[1-[ (第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2-メチル-プロピル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸について記載されたものと類似の合成シーケンスを用いて、7-[1-[ (第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]シクロペンチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸を合成した。<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.47 (s, 9 H) 1.74 (br. s., 2 H) 1.88 (br. s., 2 H) 2.04 (br. s., 2 H) 2.41 - 2.45 (m, 2 H) 4.06 (s, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H). LCMS (ESI) 395 (M + H).

【0324】

10

20

30

40

50

## 化合物 5 9

化合物 4 4 について記載されたものと類似の合成シーケンスを用いて、化合物 5 9 を合成した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.72 (br. s., 2 H) 1.86 - 1.93 (m, 2 H) 1.99 (d,  $J=3.81$  Hz, 2 H) 2.40 (br. s., 2 H) 3.48 (d,  $J=2.34$  Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 8.53 (br. s., 1 H) 9.05 (s, 1 H). LCMS (ESI) 277 (M + H).

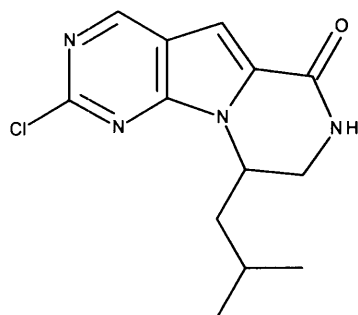
【 0 3 2 5 】

## 実施例 6 0

## 化合物 6 0 の合成

【 化 1 5 1 】

10

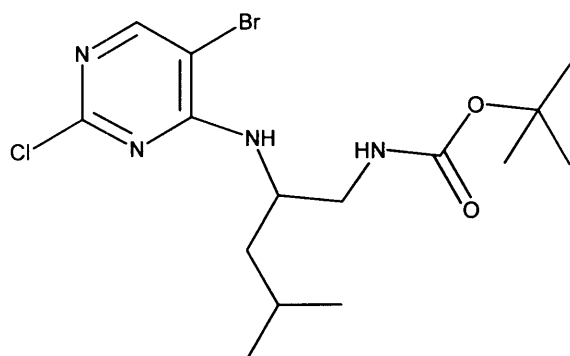


20

【 0 3 2 6 】

*tert*-ブチル N - [ 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - メチル - ペンチル ] カルバメート

【 化 1 5 2 】



30

*tert*-ブチル N - [ 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 3 - メチルブチル ] カルバメートについて記載されたものと類似の反応条件を用い、5 - ブロモ 2 、 4 - ジクロロピリミジン及び中間体 B を用いて、*tert*-ブチル N - [ 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] - 4 - メチル - ペンチル ] カルバメートを合成した。分析データは、L - エナンチオマーについて記載されたものと一致している。

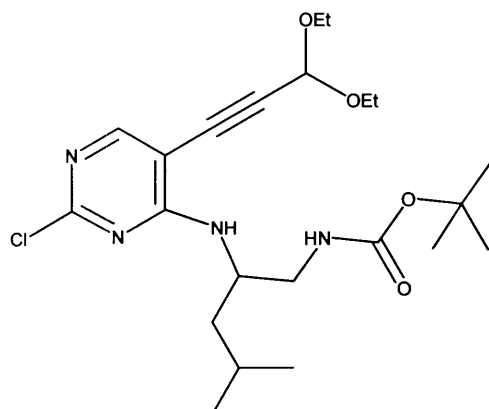
40

【 0 3 2 7 】

*tert*-ブチル N - [ 2 - [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] - 4 - メチル - ペンチル ] カルバメート

50

## 【化 1 5 3】



10

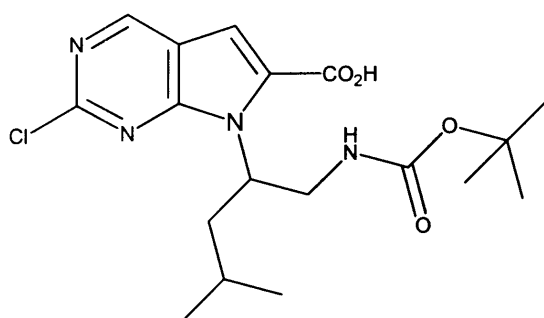
tert-ブチルN-[2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロプ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]エチル]カルバメートの合成に用いられたものと同様の実験条件を用いて、tert-ブチルN-[2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロプ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-4-メチル-ペンチル]カルバメートを合成した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) ppm 1.21 - 1.31 (m, 12 H) 1.38 - 1.46 (m, 11 H) 1.70 (m, 1H) 3.24 (m, 2 H) 3.65 - 3.82 (m, 4 H) 4.86 (br s., 1H), 5.65 (s, 1 H) 5.85 (br s., 1H) 6.94 (s, 1 H) 8.21 (s, 1 H). LCMS (ESI) 455 (M + H).

20

## 【0328】

7-[1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-3-メチルブチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸  
【化 1 5 4】



30

7-[1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-2-メチル-プロピル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸について記載されたものと類似の合成シーケンスを用いて、7-[1-[(第三級ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-3-メチルブチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸を合成した。分析データは、L-異性体について記載されたものと一致していた。

40

## 【0329】

化合物 6 0

化合物 4 4 のために記載されたものと類似の合成シーケンスを用いて、化合物 6 0 を合成した。分析データは、L-異性体について記載されたものと一致していた。

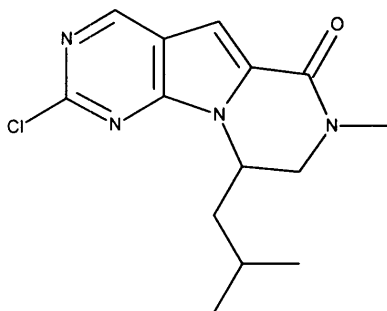
## 【0330】

実施例 6 1

化合物 6 1 の合成

50

## 【化 1 5 5】



10

DMF (3.0 mL) 中の化合物 60 (100 mg、0.00024 モル) の溶液に、水素化ナトリウム (油中 60 % 分散物) (27.6 mg、3 eq) を添加した。15 分間の攪拌の後、沃化メチル (30、2 eq) を添加した。内容物を、室温で 30 分間攪拌した。

飽和  $\text{NaHCO}_3$  の添加の後、酢酸エチルを添加した。有機層の分離の後、硫酸マグネシウムによる乾燥及び真空下での濃縮により、製品を提供した。分析データは、化合物 49 と同様だった。

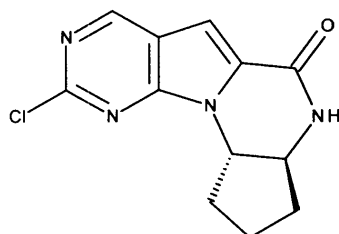
## 【0 3 3 1】

実施例 62

化合物 62 の合成

20

## 【化 1 5 6】

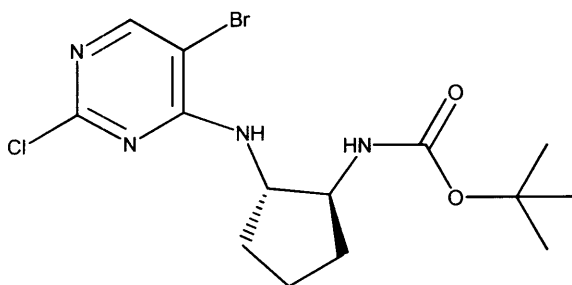


30

## 【0 3 3 2】

*tert*-ブチル N - [ (1S, 2S) - 2 - [ (5-プロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル) アミノ ] シクロペンチル ] カルバメート

## 【化 1 5 7】



40

*tert*-ブチル N - [ 2 - [ (5-プロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル) アミノ ] - 3-メチルブチル ] カルバメートに対して記載されたと類似の反応条件を用いて、*tert*-ブチル N - [ (1S, 2S) - 2-アミノシクロペンチル ] カルバメートを 5-プロモ 2、4-ジクロロピリミジンで処理することにより、*tert*-ブチル N - [ (1S, 2S) - 2 - [ (5-プロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル) アミノ ] シクロペンチル ] カルバメートを合成した。

50

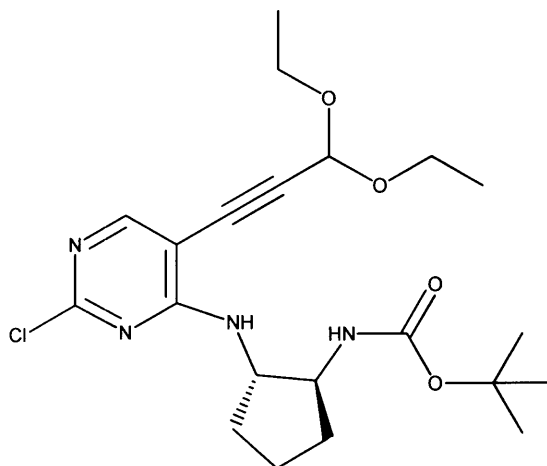


$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.27 (s, 9 H) 1.42 - 1.54 (m, 2 H) 1.56 - 1.65 (m, 2 H) 1.80 - 1.88 (m, 1 H) 1.96 - 2.01 (m, 1 H) 3.88 - 3.96 (m, 1 H) 4.03 - 4.09 (m, 1 H) 6.91 (d,  $J=8.20$  Hz, 1 H) 7.41 (d,  $J=7.32$  Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H). LCMS (ESI) 391 (M + H).

【 0 3 3 3 】

*tert*-ブチル N - [ ( 1 S, 2 S ) - 2 - [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3, 3 - ジエトキシプロポ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] シクロペンチル ] カルバメート

【 化 1 5 8 】



10

20

( 2 S ) - N 2 - [ 2 - クロロ - 5 - ( 3, 3 - ジエトキシプロポ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] - 4 - メチル - ペンタン - 1, 2 - ジアミンの合成に用いられたものと同様の実験条件を用いて、*tert*-ブチル N - [ ( 1 S, 2 S ) - 2 - [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3, 3 - ジエトキシプロポ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] シクロペンチル ] カルバメートを合成した。

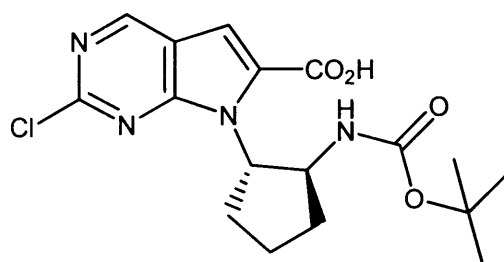
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.13 (t, 6 H) 1.28 (s, 9 H) 1.42 - 1.52 (m, 2 H) 1.58 - 1.65 (m, 2 H) 1.81 - 1.90 (m, 1 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 3.49 - 3.60 (m, 2 H) 3.63 - 3.71 (m, 2 H) 3.84 - 3.93 (m, 1 H) 3.96 - 4.04 (m, 1 H) 5.53 (s, 1 H) 6.96 (d,  $J=7.90$  Hz, 1 H) 7.34 (d,  $J=7.03$  Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H). LCMS (ESI) 439 (M + H).

30

【 0 3 3 4 】

7 - [ ( 1 S, 2 S ) - 2 - ( 第三級ブトキシカルボニルアミノ ) シクロペンチル ] - 2 - クロロ - ピロロ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 カルボン酸

【 化 1 5 9 】



40

7 - [ 1 - [ ( 第三級ブトキシカルボニルアミノ ) メチル ] - 2 メチル - プロピル ] - 2 - クロロ - ピロロ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 カルボン酸に対して記載されたものと類似の合成シーケンスを用いて、7 - [ ( 1 S, 2 S ) - 2 - ( 第三級ブトキシカルボニルアミノ ) シクロペンチル ] - 2 - クロロ - ピロロ [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 6 カルボン酸を合成した。

50

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.41 - 1.52 (m, 9 H) 1.55 - 1.68 (m, 1 H) 1.88 - 2.00 (m, 2 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 2.26 - 2.35 (m, 1 H) 2.71 - 2.89 (m, 1 H) 4.01 - 4.16 (m, 1 H) 4.28 - 4.45 (m, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 9.11 (s, 1 H). LC MS (ESI) 381 (M + H).

【 0 3 3 5 】

化合物 6 2

化合物 4 4 に対して記載されたものと類似の合成シーケンスを用いて、化合物 6 2 を合成した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.48 - 1.60 (m, 1 H) 1.88 - 1.98 (m, 3 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 2.66 - 2.75 (m, 1 H) 3.63 - 3.74 (m, 1 H) 3.99 - 4.12 (m, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H). LCMS (ESI) 263 (M + H).

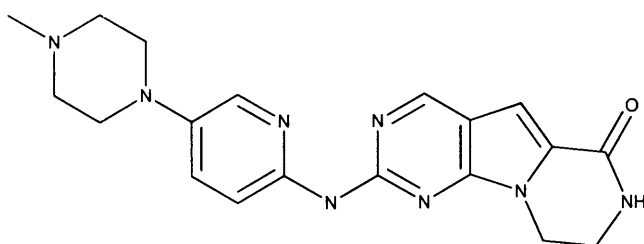
10

【 0 3 3 6 】

実施例 6 3

化合物 6 3 の合成

【 化 1 6 0 】



20

窒素下、ジオキサン ( 2 . 0 m L ) 中のクロロ三環系ラクタム ( 0 . 0 5 0 g 、 0 . 2 2 5 m モル ) に、 5 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - アミン ( 0 . 0 5 2 g 、 1 . 2 e q 、 0 . 2 7 0 m モル ) を添加した後、  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ( 1 8 . 5 m g ) 、 BINAP ( 2 5 m g ) 及びナトリウム - 第三級 - ブトキシド ( 3 1 m g 、 0 . 3 2 4 m モル ) を添加した。フラスコの内容物を、 1 0 分間脱ガスし、その後 1 0 0 度で 1 2 時間加熱した。粗反応物をシリカゲルカラム上に充填し、DCM/MeOH ( 0 - 1 5 % ) で溶出して、所望の製品 ( 2 6 m g ) を提供した。DCM/MeOH ( 1 0 % ) 中に溶解されたこの化合物に、イソプロパノール ( 2 e q ) 中の 3 N の HCl を添加し、反応物を終夜

30

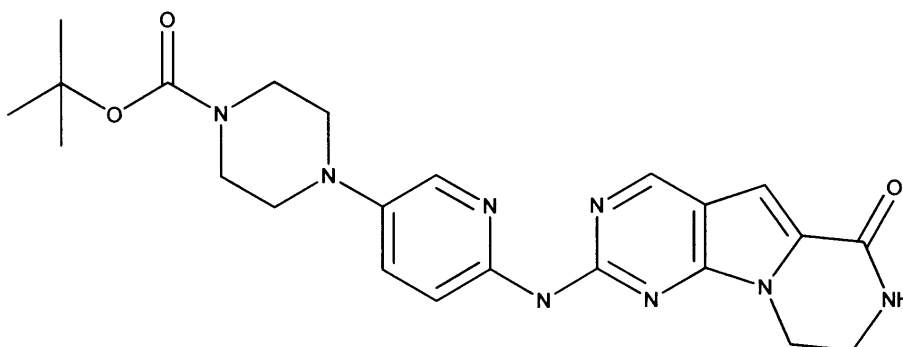
撹拌した。真空下での濃縮により、塩酸塩を提供した。  
 $^1\text{H}$ NMR ( $d_6$ -DMSO) ppm 11.13 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (br m 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (brm, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.79 (s, 3H). LCMS (ESI) 379 (M + H).

【 0 3 3 7 】

実施例 6 4

化合物 6 4 の合成

【 化 1 6 1 】



40

50

窒素下、ジオキサン（３．５ｍＬ）中のクロロ三環系ラクタム（０．０７５ｇ、０．３３８ｍモル）に、*tert*-ブチル４-（６アミノ３-ピリジル）ピペラジン-１-カルボン酸塩（０．０９８ｇ、１．０５ｅｑ）を添加し、続いて、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （２７ｍｇ）、 $\text{BINAP}$ （３６ｍｇ）及び第三級ブトキシドナトリウム（４５ｍｇ）を添加した。内容物を、加熱して１１時間還流した。粗反応物をシリカゲルカラム上に充填し、 $\text{DCM}/\text{MeOH}$ （０～１０％）で溶出して、所望の製品（３２ｍｇ）を提供した。

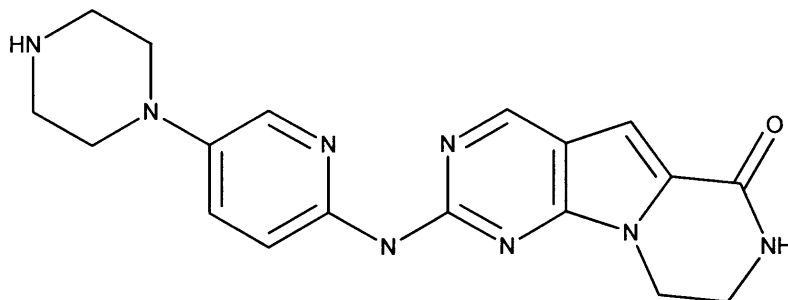
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) ppm 9.48 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.05 (m, 4H). LCMS (ESI) 465 (M + H).

【０３３８】

実施例 ６５

化合物 ６５ の合成

【化 １６２】



１０％の $\text{DCM}/\text{MeOH}$ 中の化合物 ６４（２３ｍｇ）の溶液に、イソプロパノール中の $\text{HCl}$ の３Ｍ溶液１０ｍＬを添加した。

内容物を、１６時間撹拌した。

反応物混合物を濃縮し、塩酸塩を提供した。

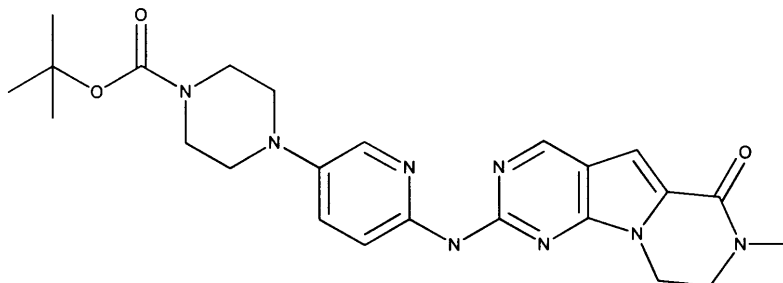
$^1\text{H}$ NMR ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ) ppm 9.01 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.25 (m, 4H). LCMS (ESI) 465 (M + H).

【０３３９】

実施例 ６６

化合物 ６６ の合成

【化 １６３】



窒素の下ジオキサン（３．５ｍＬ）中のクロロ $N$ -メチル三環系アミド（０．０８０ｇ、０．３３８ｍモル）に、*tert*-ブチル４-（６アミノ３-ピリジル）ピペラジン-１-カルボキシレート０．１０２ｇ（１．１ｅｑ）を添加し、続いて、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （２７ｍｇ）、 $\text{BINAP}$ （３６ｍｇ）及び第三級ブトキシドナトリウム（４５ｍｇ）を添加した。内容物を、加熱して１１時間還流した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて、ジクロロメタン/メタノール（０～５％）の溶出剤で、粗製品を精製し、所望の製品（４４ｍｇ）を提供した。

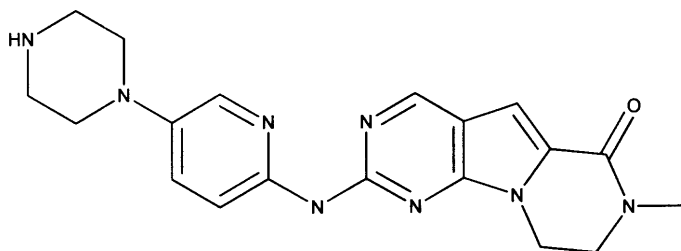
$^1\text{H}$ NMR (d6-DMSO) ppm 9.49 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). LCMS (ESI) 479 (M + H)

【 0 3 4 0 】

実施例 6 7

化合物 6 7 の合成

【 化 1 6 4 】



10

化合物 6 6 ( 3 2 m g ) に、イソプロパノール中の 3 N の H C L ( 1 0 m L ) を添加し、内容物を、終夜室温で 1 6 時間撹拌した。

濃縮により、塩酸塩が提供された。

$^1\text{H}$ NMR (d6-DMSO) ppm 9.13 (m, 2H), 8.11 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.08 (s, 3H). LCMS (ESI) 379 (M + H).

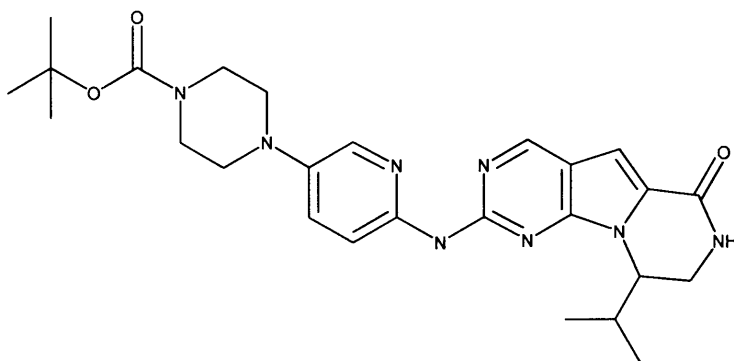
20

【 0 3 4 1 】

実施例 6 8

化合物 6 8 の合成

【 化 1 6 5 】



30

化合物 6 4 に対して記載されたと同様の実験条件を用いて、化合物 6 8 を合成した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.79 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.01 (d, J=6.73 Hz, 3 H) 1.35 - 1.48 (m, 9 H) 2.16 (dd, J=14.64, 6.73 Hz, 1 H) 3.00 - 3.14 (m, 4 H) 3.40 - 3.51 (m, 4 H) 3.51 - 3.60 (m, 1 H) 3.63 - 3.74 (m, 1 H) 4.44 (dd, J=7.90, 3.81 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.46 (dd, J=8.93, 2.78 Hz, 1 H) 7.94 - 8.09 (m, 2 H) 8.31 (dd, J=9.08, 1.46 Hz, 1 H) 8.85 (s, 1 H) 9.46 (s, 1 H). LCMS (ESI) 507 (M + H)

40

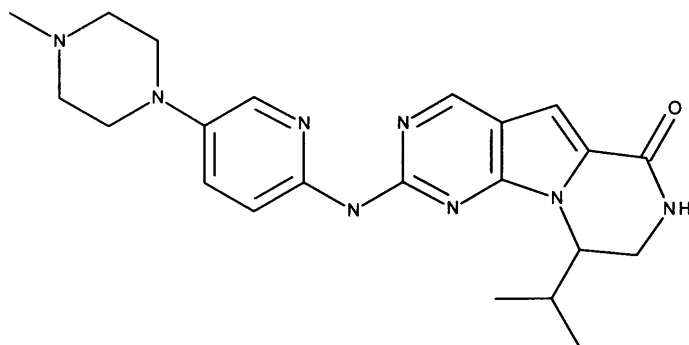
【 0 3 4 2 】

実施例 6 9

化合物 6 9 の合成

50

【化 1 6 6】



10

化合物 6 3 に対して記載されたものと同様の実験条件を用いて、化合物 6 9 を合成し、そしてこれは、H C 1 塩として回収された。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.77 - 0.86 (m, 3 H) 0.96 (d,  $J=7.03$  Hz, 3 H) 2.10 - 2.24 (m, 1 H) 3.07 (s, 3 H) 3.37 - 3.79 (m, 8 H) 4.00 (dd,  $J=13.61$ , 4.54 Hz, 2 H) 4.63 - 4.73 (m, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.58 - 7.71 (m, 1 H) 7.99 (d,  $J=2.34$  Hz, 1 H) 8.12 (d,  $J=9.37$  Hz, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 9.41 (br. s., 2 H) 11.76 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 421 (M + H).

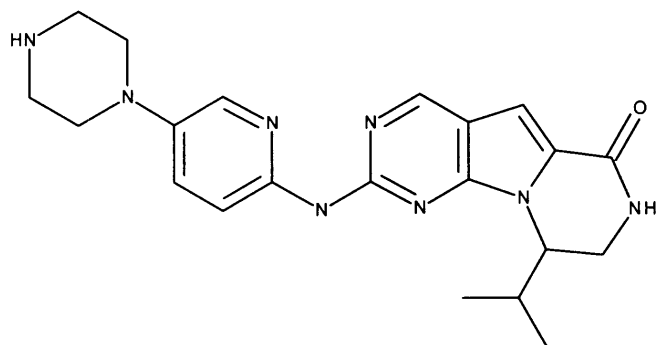
【 0 3 4 3】

20

実施例 7 0

化合物 7 0 の合成

【化 1 6 7】



30

化合物 6 4 及び 6 5 に対して記載されたものと同様の実験条件を用いて、化合物 7 0 を合成し、そしてこれは、H C 1 塩として回収された。キャラクタリゼーションデータ (NMR 及び LCMS) は、化合物 7 1 に対して報告されたものと一致していた。

【 0 3 4 4】

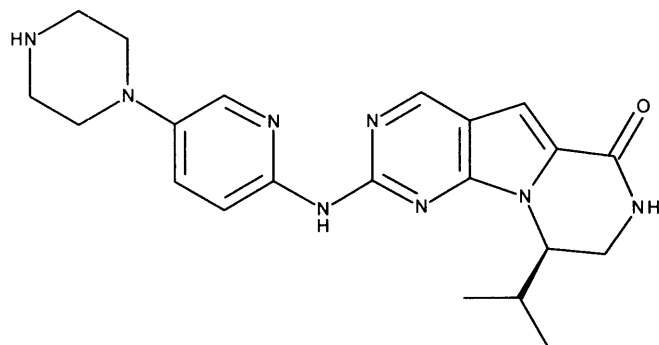
実施例 7 1

化合物 7 1 の合成

40

50

## 【化 1 6 8】



10

化合物 6 4 及び 6 5 に対して記載されたものと同様の実験条件を用いて、化合物 7 1 を合成し、そしてこれは、H C l 塩として回収された。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.79 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 1.01 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 2.18 (dd,  $J=14.49, 7.17$  Hz, 1 H) 3.18 - 3.84 (m, 10 H) 4.53 - 4.71 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.65 (d,  $J=9.37$  Hz, 1 H) 8.01 (d,  $J=2.64$  Hz, 1 H) 8.14 (d,  $J=1.46$  Hz, 1 H) 8.35 (d,  $J=5.27$  Hz, 1 H) 9.14 (s, 1 H) 9.46 (s, 2 H) 11.80 (s, 1 H) LCMS (ESI) 407 (M+H).

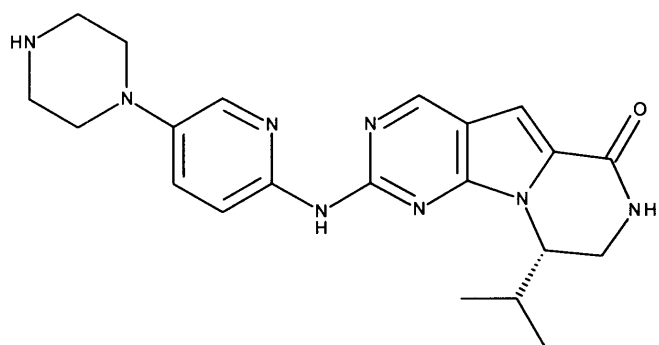
## 【 0 3 4 5】

20

## 実施例 7 2

化合物 7 2 (化合物 U U U) の合成

## 【化 1 6 9】



30

化合物 6 4 及び 6 5 に対して記載されたものと同様の実験条件を用いて、化合物 7 2 を合成し、そしてこれは、H C l 塩として回収された。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.77 (d,  $J=7.03$  Hz, 3 H) 0.99 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 2.10 - 2.24 (m, 1 H) 3.18 - 3.81 (m, 10 H) 4.54 - 4.69 (m, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.63 (d,  $J=9.08$  Hz, 1 H) 7.99 (d,  $J=2.63$  Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.33 (d,  $J=5.27$  Hz, 1 H) 9.12 (s, 1 H) 9.43 (s, 2 H) 11.77 (s, 1 H). LCMS (ESI) 407 (M+H).

40

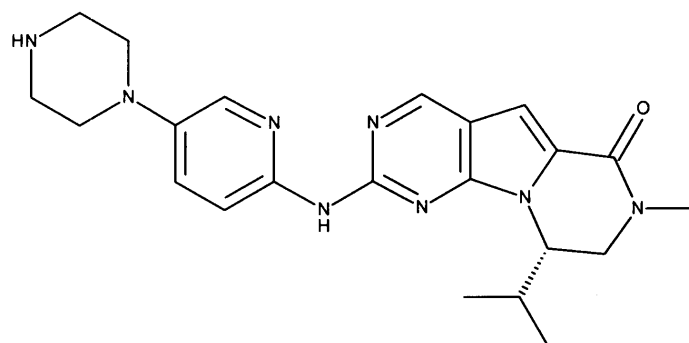
## 【 0 3 4 6】

## 実施例 7 3

化合物 7 3 の合成

50

## 【化 1 7 0】



10

化合物 6 4 及び 6 5 に対して記載されたものと同様の実験条件を用いて、化合物 7 3 を合成し、そしてこれは、H C l 塩として回収された。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.84 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 0.98 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 2.12 - 2.26 (m, 1 H) 3.09 (s, 3 H) 3.22 - 3.81 (m, 8 H) 4.01 (dd,  $J=13.61, 4.25$  Hz, 2 H) 4.59 - 4.72 (m, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.96 - 8.10 (m, 2 H) 9.08 (s, 1 H) 9.22 (s, 2 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

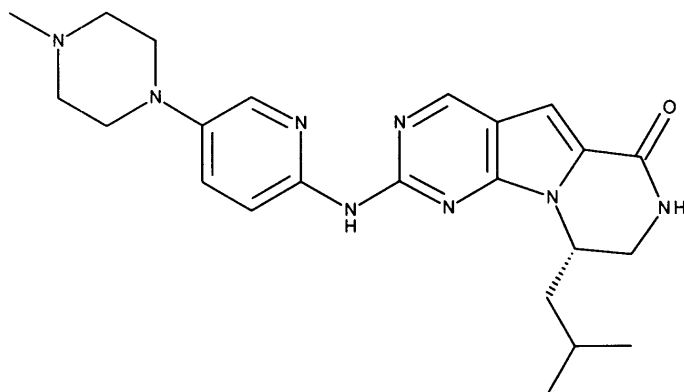
## 【 0 3 4 7】

実施例 7 4

化合物 7 4 の合成

20

## 【化 1 7 1】



30

化合物 6 3 に対して記載されたものと同様の実験条件を用いて、化合物 7 4 を合成し、そしてこれは、H C l 塩として回収された。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.85 (d,  $J=4.98$  Hz, 3 H) 0.95 (d,  $J=4.98$  Hz, 3 H) 1.42 - 1.70 (m, 3 H) 2.77 (d,  $J=2.93$  Hz, 3 H) 3.07 - 4.14 (m, 10 H) 4.95 (s, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.66 (d,  $J=9.66$  Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.08 - 8.16 (m, 1 H) 8.33 (d,  $J=4.68$  Hz, 1 H) 9.09 (s, 1 H) 11.38 (s, 1 H) 11.71 (s, 1 H). LCMS (ESI) 435 (M+H).

40

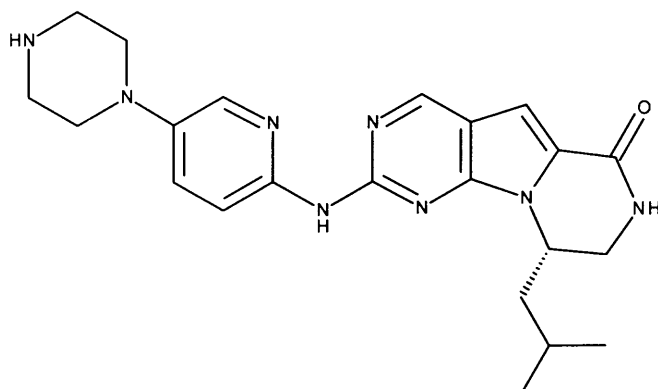
## 【 0 3 4 8】

実施例 7 5

化合物 7 5 の合成

50

## 【化 1 7 2】



10

化合物 6 4 及び 6 5 に対して記載されたものと同様の実験条件を用いて、化合物 7 5 を合成し、そしてこれは、H C l 塩として回収された。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.87 (d,  $J=6.15$  Hz, 3 H) 0.94 (d,  $J=6.15$  Hz, 3 H) 1.57 (d,  $J=84.61$  Hz, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 3.13 - 3.55 (m, 8 H) 3.69 (d,  $J=78.17$  Hz, 2 H) 4.90 (s, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.63 - 7.85 (m, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 9.20 (s, 2 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

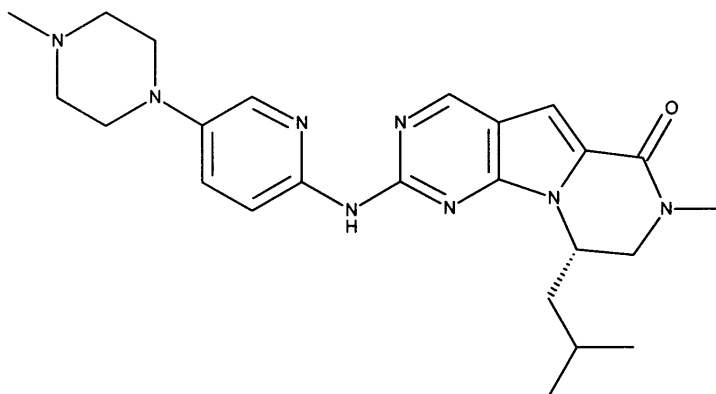
20

## 【 0 3 4 9】

実施例 7 6

化合物 7 6 の合成

## 【化 1 7 3】



30

化合物 6 3 に対して記載されたものと同様の実験条件を用いて、化合物 7 6 を合成し、そしてこれは、H C l 塩として回収された。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.85 (d,  $J=6.44$  Hz, 3 H) 0.95 (d,  $J=6.44$  Hz, 3 H) 1.43 - 1.70 (m, 3 H) 2.78 (d,  $J=2.93$  Hz, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 3.24 - 3.84 (m, 8 H) 4.01 (d,  $J=9.66$  Hz, 2 H) 4.89 - 5.01 (m, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.91 - 8.05 (m, 2 H) 9.03 (s, 1 H) 10.96 - 11.55 (m, 2 H). LCMS (ESI) 449 (M+H).

40

## 【 0 3 5 0】

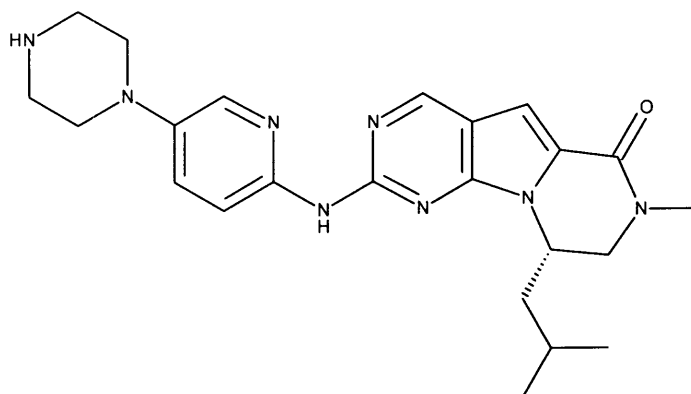
実施例 7 7

化合物 7 7 の合成

50



## 【化 1 7 4】



10

化合物 6 4 及び 6 5 に対して記載されたものと同様の実験条件を用いて、化合物 7 7 を合成し、そしてこれは、HCl 塩として回収された。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.83 - 0.88 (d,  $J=6.15$  Hz, 3 H) 0.95 (d,  $J=6.15$  Hz, 3 H) 1.40 - 1.71 (m, 3 H) 3.28 - 3.83 (m, 8 H) 4.00 (d,  $J=3.22$  Hz, 2 H) 4.91 - 5.08 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.68 (d,  $J=9.66$  Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 9.40 (s, 2 H) 11.59 (s, 1 H). LCMS (ESI) 435 (M+H).

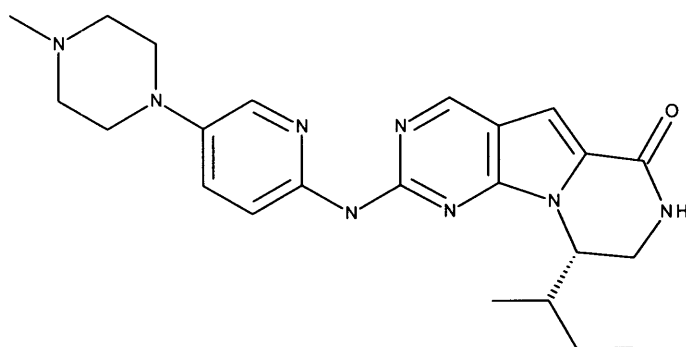
## 【 0 3 5 1】

20

## 実施例 7 8

## 化合物 7 8 の合成

## 【化 1 7 5】



30

0.060 g (0.205 mmol) の化合物 5 0 に、5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (35.42 mg, 0.9 eq) を添加し、次いで、1,4-ジオキサン (3 mL) を添加した。窒素による脱気の後、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (12 mg)、BINAP (16 mg) 及び第三級ブトキシドナトリウム (24 mg) を添加した。その後内容物を、CEM Discovery microwave 内で、90 度で 3 時間加熱した。その後反応物を、シリカゲルカラム上に充填し、DCM/MeOH (0 ~ 15 %) で溶出させて、精製した。

40

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.75 (t,  $J=7.47$  Hz, 3 H) 0.91 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 1.04 - 1.20 (m, 2 H) 1.80 - 1.98 (m, 1 H) 2.77 (d,  $J=3.81$  Hz, 3 H) 2.94 - 3.90 (m, 10 H) 4.54 - 4.68 (m, 1 H) 7.06 - 7.23 (m, 2 H) 7.56 - 7.75 (m, 1 H) 7.90 - 8.12 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 10.98 - 11.74 (m, 2 H). LCMS (ESI) 435 (M + H).

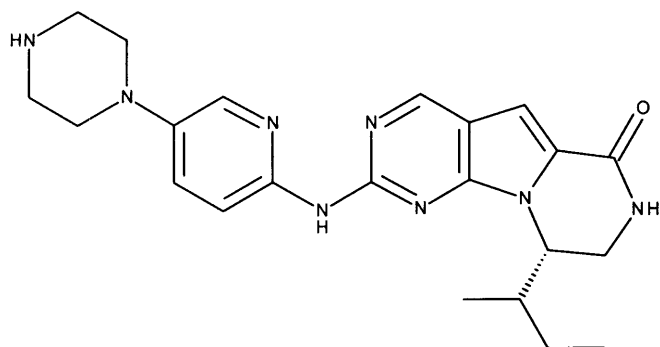
## 【 0 3 5 2】

## 実施例 7 9

## 化合物 7 9 の合成

50

## 【化 1 7 6】



10

化合物 7 8 に対して記載したと同様の方法で、化合物 7 9 を合成し、次いで、化合物 6 5 に対して記載されたデプロテクトステップを行い、そして H C 1 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.75 (t,  $J=7.32$  Hz, 3 H) 0.90 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 1.07 - 1.15 (m, 2 H) 1.85 - 1.94 (m, 1 H) 3.17 - 3.75 (m, 10 H) 4.58 - 4.67 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.98 - 8.05 (m, 1 H) 8.28 (d,  $J=4.10$  Hz, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 9.39 (s, 2 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

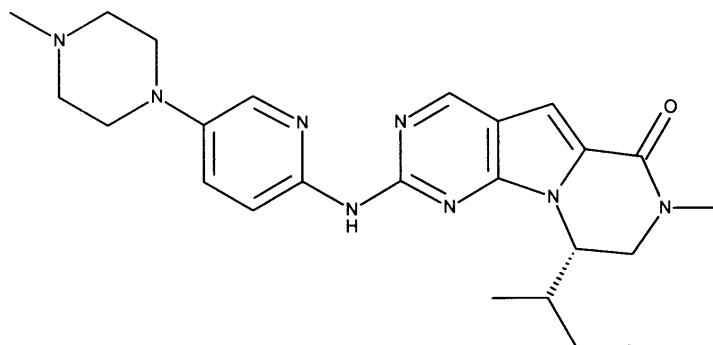
## 【 0 3 5 3】

20

## 実施例 8 0

## 化合物 8 0 の合成

## 【化 1 7 7】



30

化合物 7 8 に対する記載されたものと同様の方法で、化合物 8 0 を合成した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.78 (t,  $J=7.32$  Hz, 3 H) 0.86 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 1.13 - 1.21 (m, 2 H) 1.84 - 1.96 (m, 1 H) 2.77 (d,  $J=4.39$  Hz, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.11 - 3.84 (m, 8 H) 3.98 (dd,  $J=13.61, 4.25$  Hz, 2 H) 4.66 - 4.74 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.96 (d,  $J=2.34$  Hz, 1 H) 8.03 - 8.13 (m, 1 H) 9.08 (s, 1 H) 11.26 (s, 1 H) 11.66 (s, 1 H). LCMS (ESI) 449 (M+H).

40

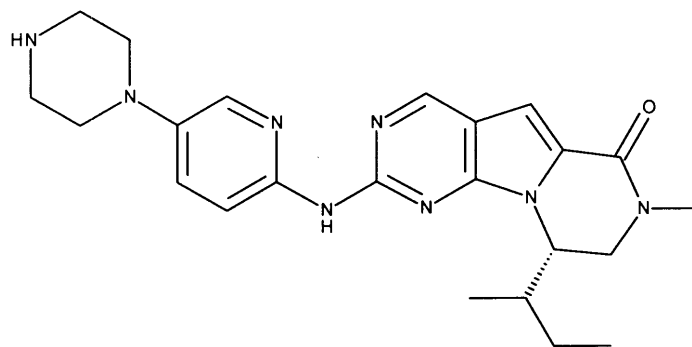
## 【 0 3 5 4】

## 実施例 8 1

## 化合物 8 1 の合成

50

## 【化 1 7 8】



10

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の方法で、化合物を合成し、続いて、化合物 6 5 に対して記載されたデプロッキングステップを行い、そして H C 1 塩に変換した。  
 $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.78 (t,  $J=7.32$  Hz, 3 H) 0.85 (d,  $J=6.73$  Hz, 3 H) 1.10 - 1.27 (m, 2 H) 1.82 - 1.99 (m, 1 H) 3.04 (s, 3 H) 3.28 - 3.77 (m, 8 H) 3.97 (dd,  $J=13.91, 4.54$  Hz, 2 H) 4.62 - 4.75 (m, 1 H) 7.07 - 7.24 (m, 1 H) 7.62 - 7.75 (m, 1 H) 7.94 (d,  $J=2.34$  Hz, 1 H) 7.97 - 8.08 (m, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 9.29 (s, 2 H). LCMS (ESI) 435 (M+H).

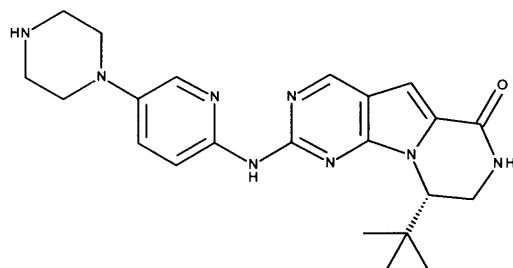
## 【 0 3 5 5】

20

## 実施例 8 2

## 化合物 8 2 の合成

## 【化 1 7 9】



30

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の方法で、化合物を合成し、続いて、化合物 6 5 に対して記載されたデプロッキングステップを行い、そして H C 1 塩に変換した。  
 $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.96 (s, 9 H) 3.15 - 3.87 (m, 10 H) 4.42 - 4.53 (m, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.11 - 8.21 (m, 1 H) 8.79 - 8.98 (m, 2 H) 9.25 (s, 2 H) 9.88 (s, 1 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

## 【 0 3 5 6】

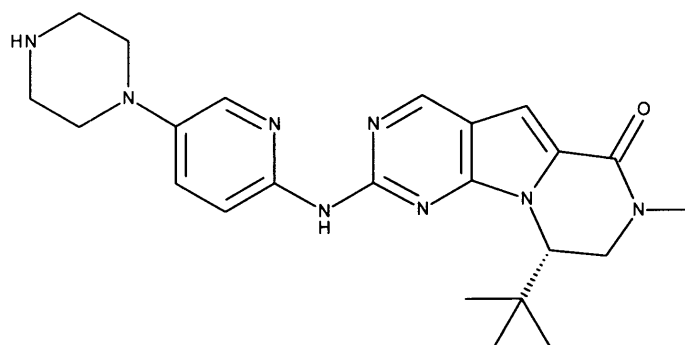
## 実施例 8 3

## 化合物 8 3 の合成

40

50

## 【化 1 8 0】



10

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の方法で化合物 8 3 を合成し、続いて、化合物 6 5 に対して記載されたデプロテクトステップを行い、そして H C 1 塩に変換した。  
 $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.95 (s, 9 H) 2.79 (d,  $J=4.10$  Hz, 3 H) 3.06 - 3.86 (m, 10 H) 4.56 - 4.67 (m, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.96 (d,  $J=2.63$  Hz, 1 H) 7.99 - 8.08 (m, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 10.80 (s, 1 H).  
 LCMS (ESI) 435 (M+H).

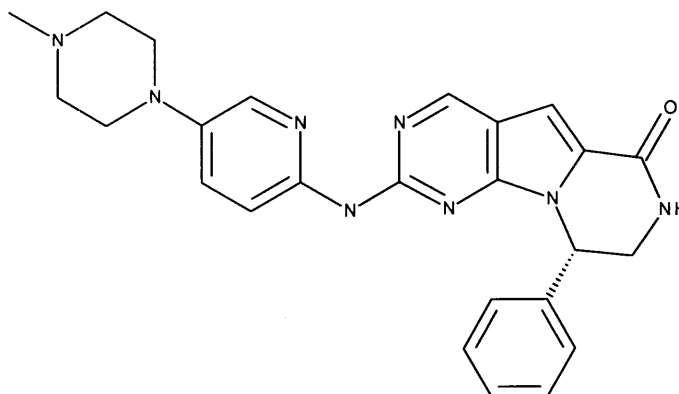
## 【 0 3 5 7】

20

## 実施例 8 4

## 化合物 8 4 の合成

## 【化 1 8 1】



30

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の方法で、化合物 8 4 を合成し、そして H C 1 塩に変換した。  
 $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 2.75 - 2.81 (m, 3 H) 3.12 - 3.16 (m, 2 H) 3.46 - 3.54 (m, 4 H) 3.60 - 3.69 (m, 2 H) 3.72 - 3.79 (m, 1 H) 4.07 - 4.18 (m, 2 H) 6.06 - 6.09 (m, 1 H) 6.90 (d,  $J=7.61$  Hz, 2 H) 7.20 - 7.31 (m, 3 H) 7.33 (s, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H) 7.62 - 7.70 (m, 1 H) 7.92 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 9.14 (s, 1 H). LCMS (ESI) 455 (M + H).

40

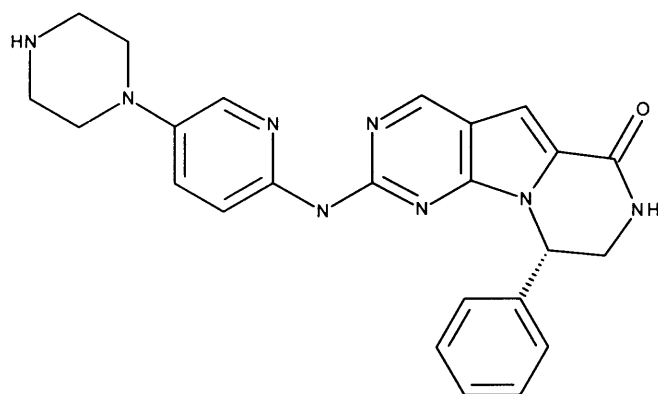
## 【 0 3 5 8】

## 実施例 8 5

## 化合物 8 5 の合成

50

## 【化 1 8 2】



10

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の方法で、化合物 8 5 を合成し、続いて、化合物 6 5 に対して記載されたデプロテクトステップを行い、そして HCl 塩に変換した。  
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.21 (s, 4 H) 3.35 - 3.67 (m, 5 H) 4.07 - 4.20 (m, 2 H) 6.13 (s, 1 H) 6.90 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 7.22 - 7.31 (m, 3 H) 7.36 (s, 1 H) 7.48 (d, J=9.37 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 8.04 - 8.11 (m, 1 H) 8.25 (d, J=4.98 Hz, 1 H) 9.17 (s, 1 H) 11.77 (br, s., 1 H). LCMS (ESI) 441 (M + H).

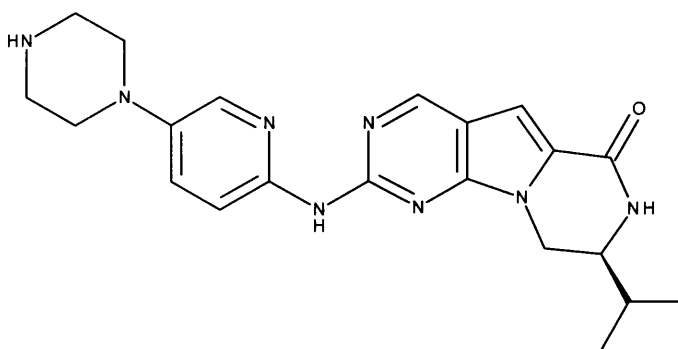
20

## 【 0 3 5 9】

実施例 8 6

化合物 8 6 の合成

## 【化 1 8 3】



30

化合物 7 8 に対して記載したものと同様の方法で、化合物 8 6 を合成し、続いて、化合物 6 5 に対して記載されたデプロテクトステップを行い、そして HCl 塩に変換した。  
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.90 (d, J=6.15 Hz, 6 H) 1.72 - 1.89 (m, 1 H) 3.15 - 3.92 (m, 9 H) 4.10 - 4.46 (m, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 7.59 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 8.13 (d, J=9.37 Hz, 1 H) 8.55 (s, 1 H) 9.09 (s, 1 H) 9.67 (s, 2 H) 11.91 (s, 1 H). LCMS (ESI) 407 (ESI).

40

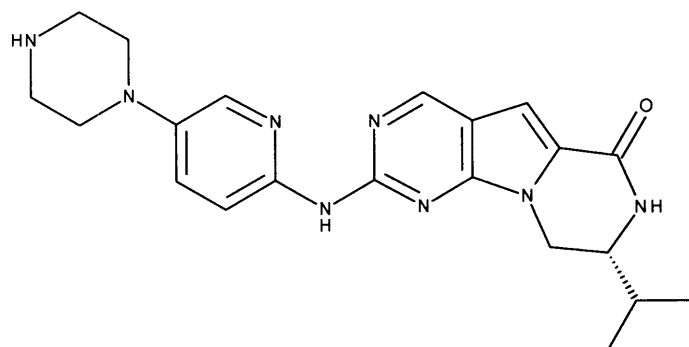
## 【 0 3 6 0】

実施例 8 7

化合物 8 7 の合成

50

## 【化 1 8 4】



10

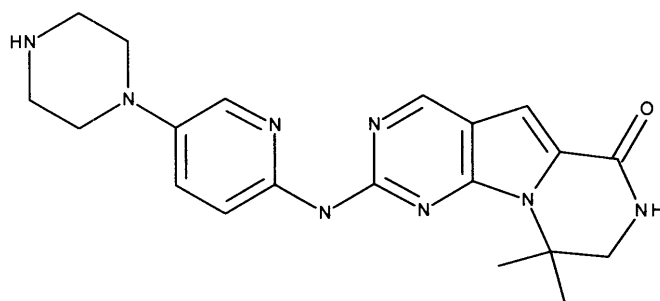
化合物 8 6 と同様の方法で、化合物 8 7 を合成し、そして HCl 塩に変換した。キャラクタリゼーションデータ (NMR 及び LCMS) は、鏡像異性体化合物 8 6 に対して得られたものと同様であった。

## 【 0 3 6 1】

## 実施例 8 8

## 化合物 8 8 の合成

## 【化 1 8 5】



20

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の方法で、化合物 8 8 を合成し、続いて、化合物 6 5 に対して記載されたデプロテクトステップを行い、そして HCl 塩に変換した。  
 $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.78 (s, 6 H) 3.40 - 3.53 (m, 6 H) 3.64 - 3.73 (m, 4 H) 7.27 (s, 1 H) 7.66 (d,  $J=9.37$  Hz, 1 H) 7.98 (d,  $J=2.34$  Hz, 1 H) 8.12 (br. s., 1 H) 8.47 (br. s., 1 H) 9.11 (s, 1 H) 9.45 (br. s., 2 H) 11.62 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 393 (M + H).

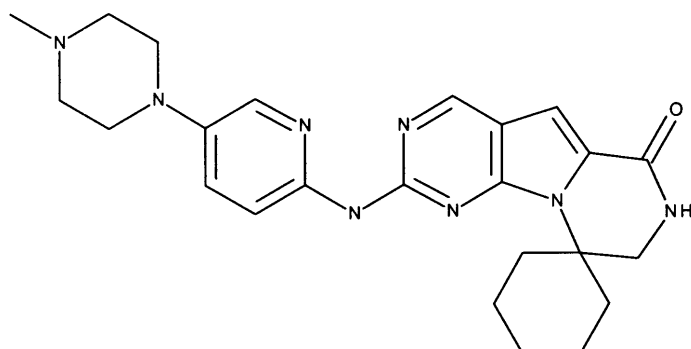
30

## 【 0 3 6 2】

## 実施例 8 9

## 化合物 8 9 (化合物 T と呼ばれる) の合成

## 【化 1 8 6】



40

50

化合物 78 に対して記載されたものと同様の方法で、化合物 89 を合成し、そして、H C 1 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.47 (br. s., 6 H) 1.72 (br. s., 2 H) 1.92 (br. s., 2 H) 2.77 (br. s., 3 H) 3.18 (br. s., 2 H) 3.46 (br. s., 2 H) 3.63 (br. s., 2 H) 3.66 (d,  $J=6.15$  Hz, 2 H) 3.80 (br. s., 2 H) 7.25 (s, 1 H) 7.63 (br. s., 2 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 8.39 (br. s., 1 H) 9.08 (br. s., 1 H) 11.59 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 447 (M + H).

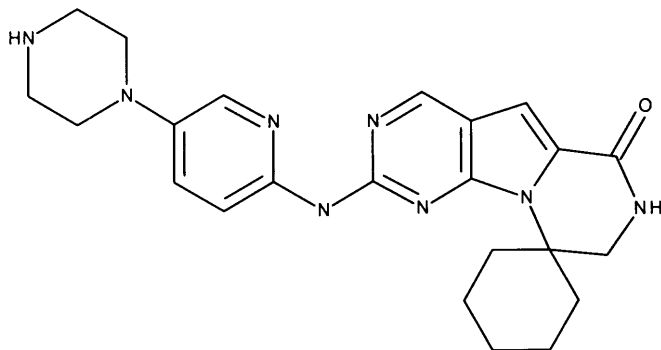
【 0 3 6 3 】

実施例 90

化合物 90 (化合物 Q と呼ばれる) の合成

10

【化 1 8 7】



20

化合物 78 に対して記載されたものと同様の方法で、化合物 90 を合成し、続いて、化合物 65 に対して記載されたデプロテクトステップを行い、そして H C 1 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.27 - 1.64 (m, 6 H) 1.71 (br. s., 2 H) 1.91 (br. s., 2 H) 2.80 (br. s., 1 H) 3.17 - 3.24 (m, 2 H) 3.41 (br. s., 4 H) 3.65 (br. s., 4 H) 7.26 (br. s., 1 H) 7.63 (br. s., 1 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.13 (br. s., 1 H) 8.40 (br. s., 1 H) 9.09 (br. s., 1 H) 9.62 (br. s., 1 H) 11.71 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 433 (M + H).

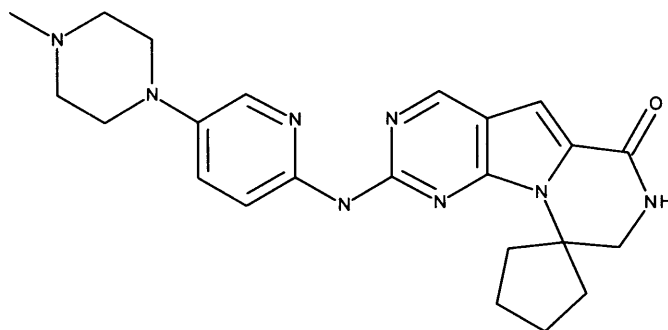
【 0 3 6 4 】

実施例 91

化合物 91 (化合物 Z と呼ばれる) の合成

30

【化 1 8 8】



40

化合物 78 に対して記載されたものと同様のコンディションを使用して化合物 91 を合成し、そして H C 1 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.64 - 1.75 (m, 2 H) 1.83 - 1.92 (m, 2 H) 1.96 - 2.06 (m, 2 H) 2.49 - 2.58 (m, 2 H) 2.79 (d,  $J=3.81$  Hz, 3 H) 3.06 - 3.18 (m, 4 H) 3.59 - 3.69 (m, 2 H) 3.73 - 3.83 (m, 2 H) 4.04 - 4.12 (m, 2 H) 7.17 (br. s., 1 H) 7.60 - 7.70 (m, 2 H) 7.70 - 7.92 (m, 2 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.41 (br. s., 1 H) 8.98 (br. s., 1 H) 10.77 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 433 (M + H).

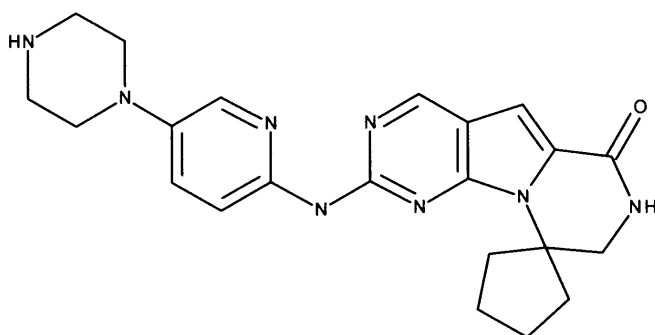
50

【 0 3 6 5 】

実施例 9 2

化合物 9 2 の合成

【 化 1 8 9 】



10

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の方法で、化合物 9 2 を合成し、続いて、化合物 6 5 に対して記載されたデブロッキングステップを行い、そして H C 1 塩に変換した。  
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.64 - 1.75 (m, 2 H) 1.84 - 1.92 (m, 2 H) 1.96 - 2.05 (m, 2 H) 2.48 - 2.56 (m, 2 H) 3.22 (br. s., 4 H) 3.42 - 3.48 (m, 4 H) 3.60 - 3.69 (m, 2 H) 4.05 - 4.13 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.65 (d, J=13.47 Hz, 1 H) 7.70 - 7.77 (m, 1 H) 7.94 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.42 (br. s., 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.15 (br. s., 2 H). LCMS (ESI) 419 (M + H).

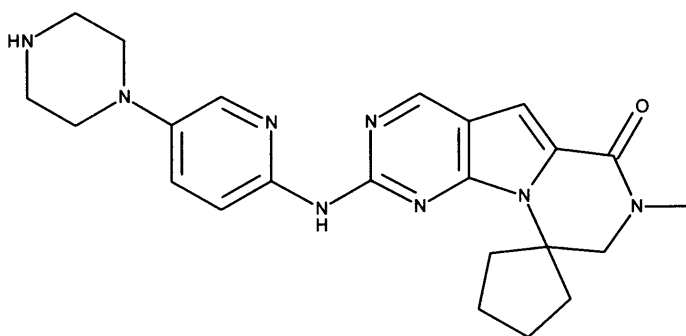
20

【 0 3 6 6 】

実施例 9 3

化合物 9 3 の合成

【 化 1 9 0 】



30

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の方法で、化合物 9 3 を合成し、続いて、化合物 6 5 に対して記載されたデブロッキングステップを行い、そして H C 1 塩に変換した。  
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.76 (br. s., 2 H) 1.89 (br. s., 2 H) 2.03 (br. s., 2 H) 2.47 - 2.58 (m, 2 H) 3.04 (s, 3 H) 3.22 (br. s., 4 H) 3.39 (br. s., 4 H) 3.66 (s, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.67 (d, J=9.37 Hz, 1 H) 7.93 (br. s., 1 H) 7.98 - 8.09 (m, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 9.34 (br. s., 2 H) 11.31 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 433 (M + H).

40

【 0 3 6 7 】

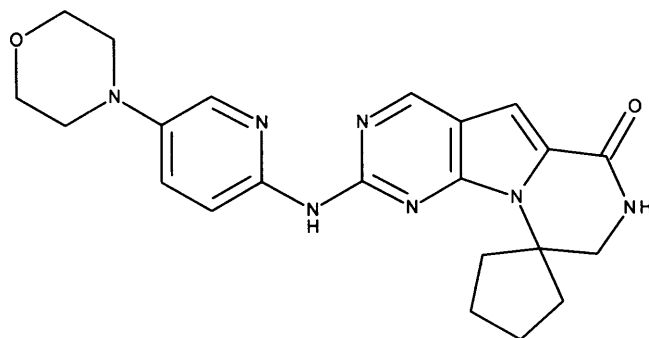
実施例 9 4

化合物 9 4 の合成

50



## 【化 1 9 1】



10

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の条件を使用して、化合物 9 4 を合成し、そして H C 1 塩に変換した。

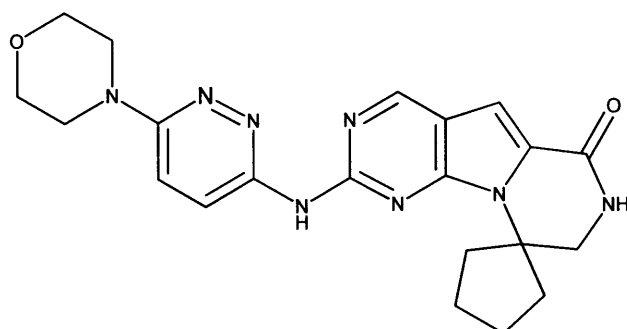
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 1.96 - 2.08 (m, 2 H) 2.48 - 2.57 (m, 2 H) 3.36 - 3.52 (m, 4 H) 3.60 - 3.80 (m, 6 H) 7.21 (s, 1 H) 7.53 - 7.74 (m, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 11.19 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 420 (M+H).

## 【 0 3 6 8 】

実施例 9 5

化合物 9 5 の合成

## 【化 1 9 2】



30

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様のコンディションを使用して、化合物 9 5 を合成し、そして H C 1 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.65 - 1.79 (m, 2 H) 1.85 - 1.95 (m, 2 H) 1.97 - 2.08 (m, 2 H) 2.47 - 2.54 (m, 2 H) 3.40 - 3.58 (m, 5 H) 3.65 (dd, J=21.67, 5.56 Hz, 1 H) 3.69 - 3.78 (m, 4 H) 7.24 (s, 1 H) 7.97 - 8.17 (m, 2 H) 8.48 (s, 1 H) 9.08 (s, 1 H) 11.81 (s, 1 H). LCMS (ESI) 421 (M+H).

## 【 0 3 6 9 】

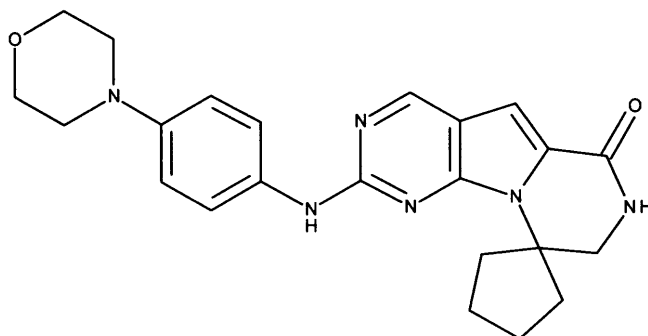
実施例 9 6

化合物 9 6 の合成

40

50

## 【化 1 9 3】



10

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様のコンディションを使用して、化合物 9 6 を合成し、そして H C 1 塩に変換した。

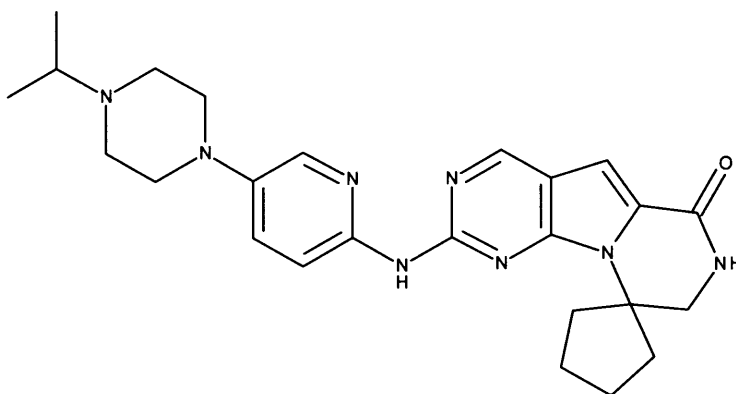
$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.55 - 1.74 (m, 2 H) 1.80 - 1.98 (m, 4 H) 2.48 - 2.60 (m, 2 H) 3.40 - 3.50 (m, 4 H) 3.57 - 3.72 (m, 2 H) 3.90 - 4.20 (m, 4 H) 7.08 (s, 1 H) 7.37 - 7.57 (m, 2 H) 7.70 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 9.98 (s, 1 H). LCMS (ESI) 419 (M+H).

## 【 0 3 7 0】

## 実施例 9 7

化合物 9 7 (化合物 I I I と呼ばれる) の合成

## 【化 1 9 4】



30

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の条件を使用して、化合物 9 7 を合成し、そして H C 1 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.30 (d, J=5.27 Hz, 6 H) 1.65 - 1.78 (m, 2 H) 1.83 - 1.95 (m, 2 H) 1.97 - 2.10 (m, 2 H) 2.45 - 2.55 (m, 2 H) 3.25 - 3.36 (m, 1 H) 3.39 - 3.48 (m, 4 H) 3.60 - 3.70 (m, 4 H) 3.75 - 4.15 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 7.54 - 7.75 (m, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 11.25 (s, 1 H) 11.48 (s, 1 H). LCMS (ESI) 461 (M+H).

40

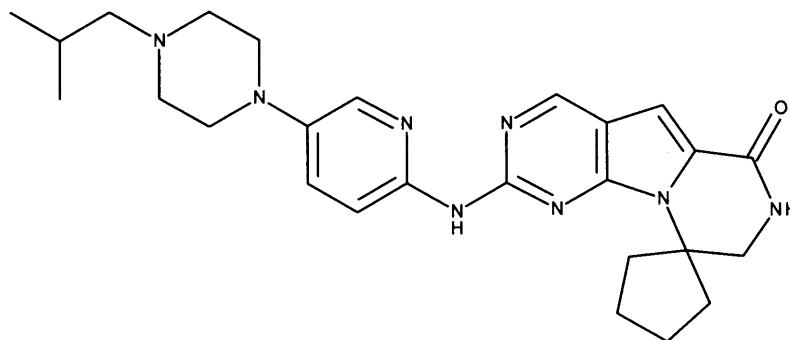
## 【 0 3 7 1】

## 実施例 9 8

化合物 9 8 の合成

50

## 【化 1 9 5】



10

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の条件を用いて、化合物 9 8 を合成し、そして HCl 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 0.99 (d,  $J=6.15$  Hz, 6 H) 1.65 - 1.78 (m, 2 H) 1.90 (m, 2 H) 1.97 - 2.08 (m, 2 H) 2.08 - 2.17 (m, 1 H) 2.45 - 2.55 (m, 2 H) 2.88 - 3.02 (m, 2 H) 3.33 - 3.48 (m, 4 H) 3.50 - 3.90 (m, 6 H) 7.24 (s, 1 H) 7.67 (s, 2 H) 7.94 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 10.77 (s, 1 H) 11.51 (s, 1 H). LCMS (ESI) 475 (M+H).

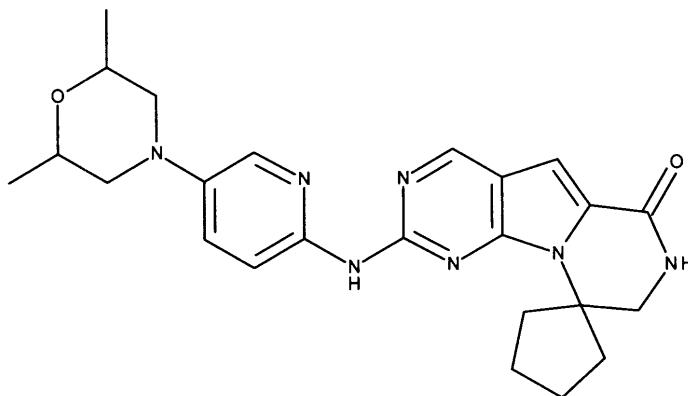
## 【 0 3 7 2】

20

実施例 9 9

化合物 9 9 の合成

## 【化 1 9 6】



30

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の条件を用いて、化合物 9 9 を合成し、そして HCl 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.13 (d,  $J=5.86$  Hz, 6 H) 1.66 - 1.77 (m, 2 H) 1.84 - 1.94 (m, 2 H) 1.97 - 2.09 (m, 2 H) 2.40 - 2.53 (m, 2 H) 3.37 - 3.49 (m, 2 H) 3.50 - 3.59 (m, 2 H) 3.59 - 3.73 (m, 4 H) 7.23 (s, 1 H) 7.64 (m, 3 H) 7.85 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H). 11.35 (br s., 1 H). LCMS (ESI) 448 (M+H).

40

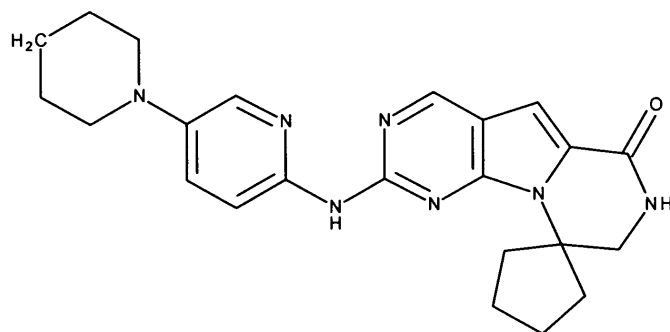
## 【 0 3 7 3】

実施例 1 0 0

化合物 1 0 0 の合成

50

## 【化 1 9 7】



10

化合物 78 に対して記載されたものと同様の条件を用いて、化合物 100 を合成し、そして HCl 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.50 - 1.57 (m, 2 H) 1.62 - 1.68 (m, 3 H) 1.68 - 1.75 (m, 2 H) 1.84 - 1.92 (m, 2 H) 1.97 - 2.08 (m, 2 H) 2.48 - 2.53 (m, 2 H) 3.14 - 3.23 (m, 4 H) 3.43 - 3.47 (m, 2 H) 3.58 - 3.70 (m, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.58 - 7.70 (m, 2 H) 7.85 - 8.00 (m, 1 H) 8.16 (d, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 11.37 (br s., 1 H). LCMS (ESI) 418 (M + H).

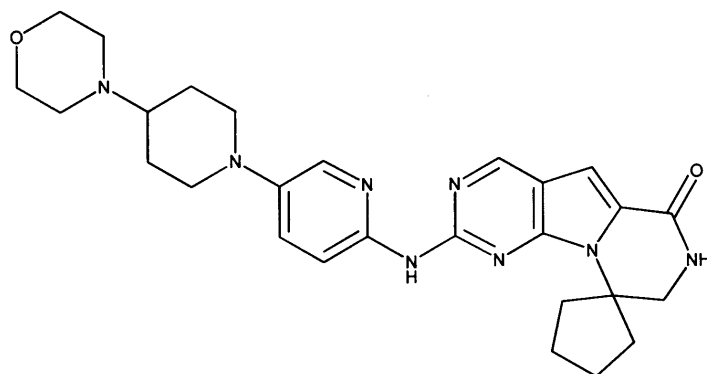
## 【 0 3 7 4】

実施例 101

化合物 101 (化合物 WW と呼ばれる) の合成

20

## 【化 1 9 8】



30

化合物 78 に対して記載されたものと同様の条件を用いて、化合物 101 を合成し、そして HCl 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.72 (s, 2 H) 1.90 (s, 4 H) 2.03 (s, 2 H) 2.21 (s, 2 H) 2.48 - 2.54 (m, 2 H) 2.73 (s, 2 H) 3.03 (s, 2 H) 3.25 - 3.35 (m, 1 H) 3.38 - 3.48 (m, 4 H) 3.65 - 3.99 (m, 5 H) 7.23 (s, 1 H) 7.63 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 10.50 (br s., 1 H). LCMS (ESI) 503 (M + H).

40

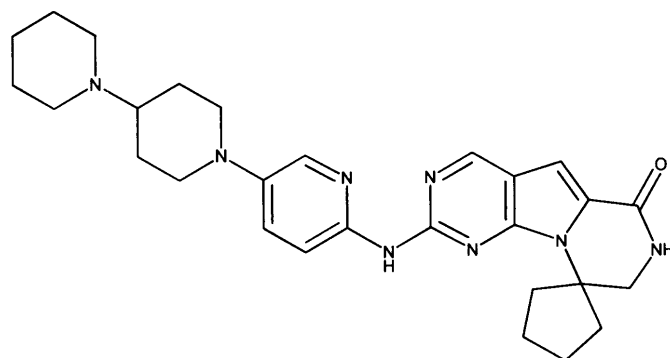
## 【 0 3 7 5】

実施例 102

化合物 102 (化合物 HHH と呼ばれる) の合成

50

## 【化 1 9 9】



10

化合物 1 0 2 を合成し、次いで、化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の条件を用いて、H C 1 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.63 - 1.85 (m, 6 H) 1.87 - 1.92 (m, 2 H) 1.99 - 2.06 (m, 2 H) 2.15 - 2.23 (m, 2 H) 2.47 - 2.53 (m, 1 H) 2.69 - 2.79 (m, 2 H) 2.81 - 2.91 (m, 2 H) 2.98 - 3.08 (m, 2 H) 3.32 - 3.48 (m, 4 H) 3.57 - 3.72 (m, 4 H) 3.77 - 3.85 (m, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.60 - 7.68 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H). 11.41 (br s., 1H). LCMS (ESI) 501 (M + H).

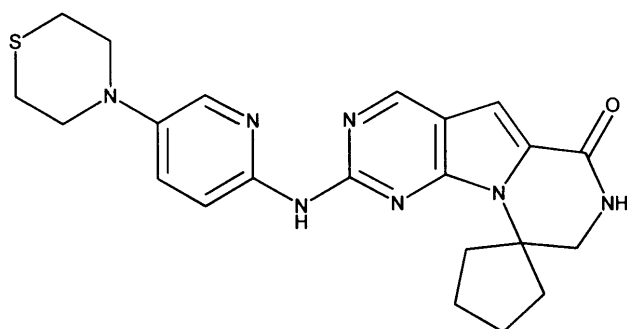
20

## 【 0 3 7 6】

実施例 1 0 3

化合物 1 0 3 の合成

## 【化 2 0 0】



30

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の条件を用いて、化合物 1 0 3 を合成し、そして H C 1 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.64 - 1.76 (m, 2 H) 1.87 - 1.93 (m, 2 H) 2.00 - 2.07 (m, 2 H) 2.48 - 2.53 (m, 2 H) 2.67 - 2.72 (m, 4 H) 3.44 - 3.47 (m, 2 H) 3.50 - 3.55 (m, 4 H) 7.24 (s, 1 H) 7.61 (d, J=9.37 Hz, 2 H) 7.86 (d, J=2.63 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=12.88 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 11.41 (br s., 1H). LCMS (ESI) 436 (M + H).

40

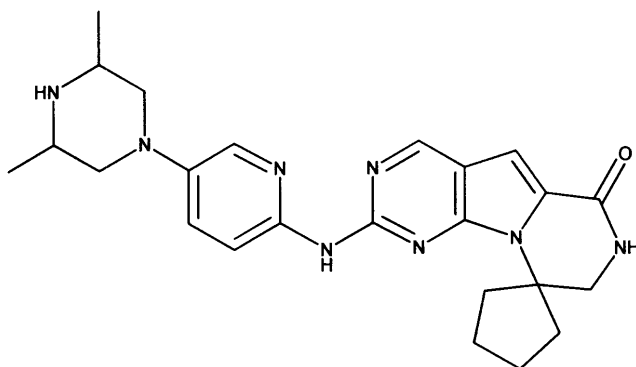
## 【 0 3 7 7】

実施例 1 0 4

化合物 1 0 4 の合成

50

## 【化 2 0 1】



10

化合物 78 に対して記載されたものと同様の条件を用いて、化合物 104 を合成し、そして HCl 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.29 (d,  $J=6.73$  Hz, 6 H) 1.66 - 1.79 (m, 2 H) 1.84 - 1.95 (m, 2 H) 1.98 - 2.09 (m, 2 H) 2.46 - 2.55 (m, 2 H) 3.29 - 3.39 (m, 2 H) 3.58 - 3.70 (m, 4 H) 3.77 - 3.86 (m, 4 H) 7.24 (s, 1 H) 7.66 (d,  $J=9.37$  Hz, 1 H) 7.96 (d,  $J=2.93$  Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 9.67 (s, 1 H) 11.36 (s, 1 H). LCMS (ESI) 447 (M + H).

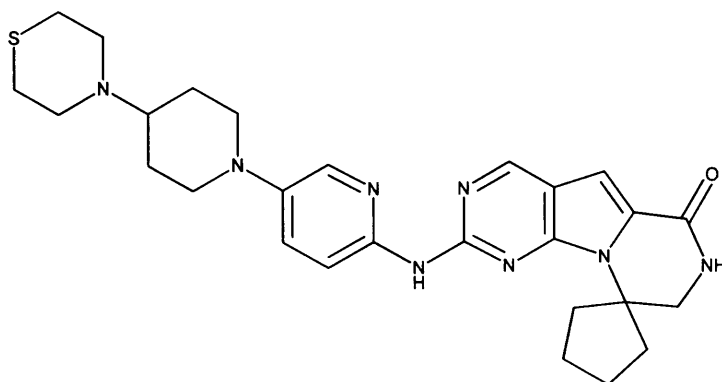
## 【 0 3 7 8 】

20

実施例 105

化合物 105 の合成

## 【化 2 0 2】



30

化合物 78 に対して記載されたものと同様の条件を用いて、化合物 105 を合成し、そして HCl 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.73 (s, 2 H) 1.76 - 1.85 (m, 2 H) 1.85 - 1.94 (m, 2 H) 1.98 - 2.07 (m, 2 H) 2.19 - 2.26 (m, 2 H) 2.48 - 2.52 (m, 1 H) 2.70 - 2.81 (m, 4 H) 3.13 - 3.20 (m, 1 H) 3.30 - 3.48 (m, 3 H) 3.58 - 3.71 (m, 4 H) 3.78 - 3.84 (m, 4 H) 7.24 (s, 1 H) 7.62 (d,  $J=9.37$  Hz, 2 H) 7.89 (d,  $J=1.17$  Hz, 1 H) 8.09 - 8.18 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 11.46 (br s., 1 H). LCMS (ESI) 519 (M + H).

40

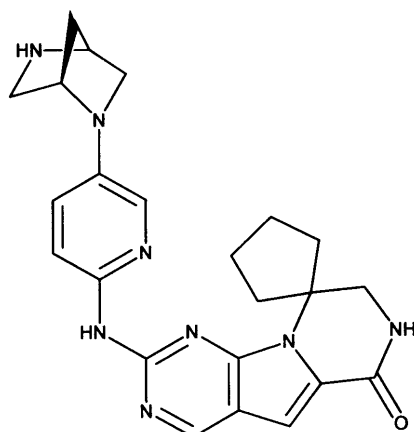
## 【 0 3 7 9 】

実施例 106

化合物 106 の合成

50

## 【化 2 0 3】



10

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の条件を用いて、化合物 1 0 6 を合成し、続いて、化合物 6 5 に対して記載されたデブロッキングステップを行い、そして H C l 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.65 - 1.75 (m, 2 H) 1.85 - 1.93 (m, 2 H) 1.93 - 1.99 (m, 1 H) 2.00 - 2.06 (m, 2 H) 2.08 - 2.14 (m, 1 H) 2.47 - 2.55 (m, 2 H) 3.07 - 3.25 (m, 2 H) 3.25 - 3.69 (m, 5 H) 4.46 (s, 1 H) 4.67 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.58 - 7.69 (m, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 9.02 (s, 1 H) 9.34 (s, 1 H) 9.65 (s, 1 H). LCMS (ESI) 431 (M + H).

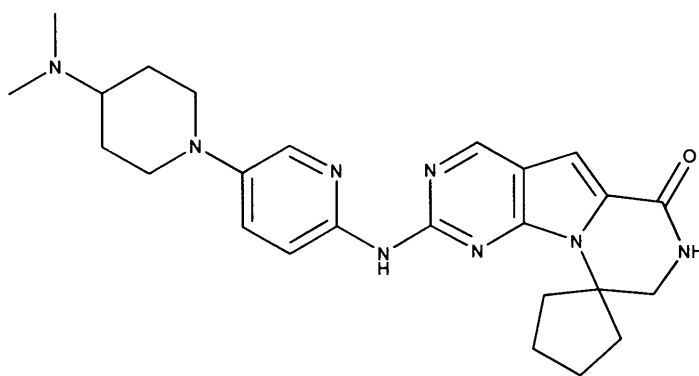
20

## 【 0 3 8 0】

## 実施例 1 0 7

化合物 1 0 7 (化合物 Y Y と呼ばれる) の合成

## 【化 2 0 4】



30

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の条件を用いて、化合物 1 0 7 を合成し、そして H C l 塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.65 - 1.82 (m, 3 H) 1.89 (br. s., 2 H) 1.98 - 2.08 (m, 2 H) 2.13 (br. s., 2 H) 2.47 - 2.55 (m, 2 H) 2.68 (d, J=4.98 Hz, 6 H) 2.71 - 2.80 (m, 2 H) 3.29 - 3.71 (m, 10 H) 7.16 - 7.26 (m, 1 H) 7.67 (d, J=9.66 Hz, 2 H) 7.91 (d, J=2.05 Hz, 1 H) 8.14 (br. s., 1 H) 8.48 (br. s., 1 H) 9.05 (s, 1 H) 11.14 (br. s., 1 H) 11.43 (br. s., 1 H). LCMS (ESI) 461 (M + H).

40

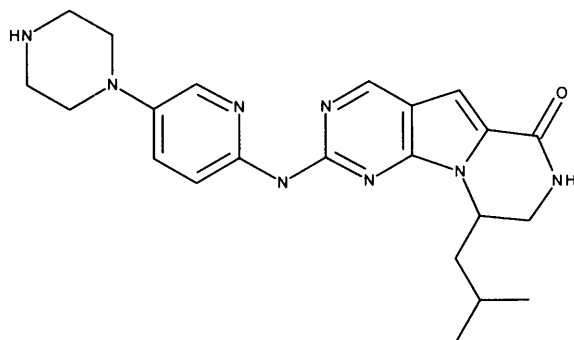
## 【 0 3 8 1】

## 実施例 1 0 8

化合物 1 0 8 の合成

50

【化 2 0 5】



10

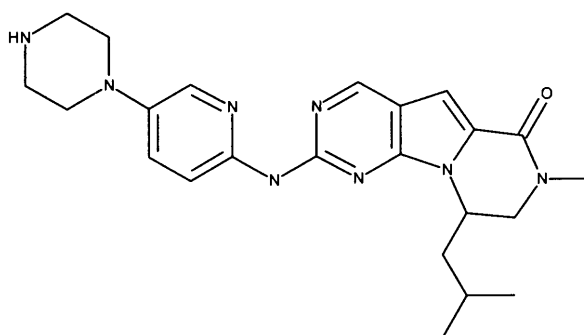
化合物 6 4 及び 6 5 に対して記載されたものと同様の方法で、化合物 1 0 8 を合成し、そしてこれは、H C l 塩として回収された。分析データは、鏡像異性体化合物 7 5 に対して記載されたものと一致していた。

【 0 3 8 2】

実施例 1 0 9

化合物 1 0 9 の合成

【化 2 0 6】



20

化合物 6 4 及び 6 5 に対して記載されたものと同様の方法で、化合物 1 0 9 を合成し、そしてこれは、H C l 塩として回収された。分析データは、鏡像異性体化合物 7 5 に対して記載されたものと一致していた。

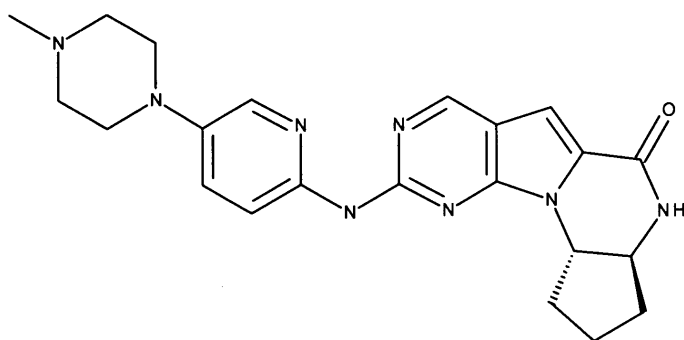
30

【 0 3 8 3】

実施例 1 1 0

化合物 1 1 0 の合成

【化 2 0 7】



40

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の方法で、化合物 1 1 0 を合成し、そして、その後、その塩酸塩に変換した。

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.50 - 1.65 (m, 1 H) 1.92 - 2.02 (m, 3 H)  
2.06 - 2.15 (m, 1 H) 2.78 (d,  $J=3.81$  Hz, 4 H) 3.10 - 3.20 (m, 4 H) 3.47 - 3.51

50



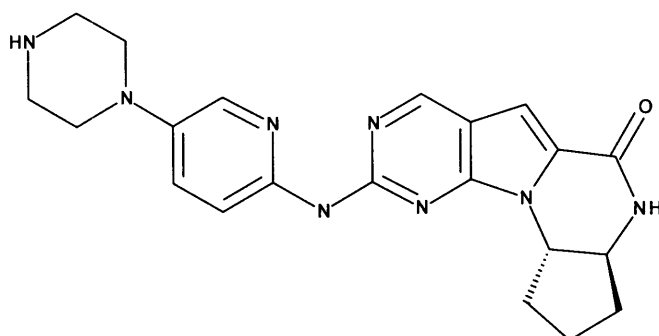
(m, 2 H) 3.64 - 3.71 (m, 1 H) 3.76 - 3.83 (m, 2 H) 3.98 - 4.14 (m, 1 H) 7.20 (s, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 7.97 (s, 2 H) 8.81 (s, 1 H) 9.03 (s, 1 H) 10.97 (br s., 1 H). LCMS (ESI) 419 (M + H).

【 0 3 8 4 】

実施例 1 1 1

化合物 1 1 1 の合成

【 化 2 0 8 】



10

化合物 7 8 に対して記載されたものと同様の方法で、化合物 1 1 1 を合成し、そして、その後、その塩酸塩に変換した。

20

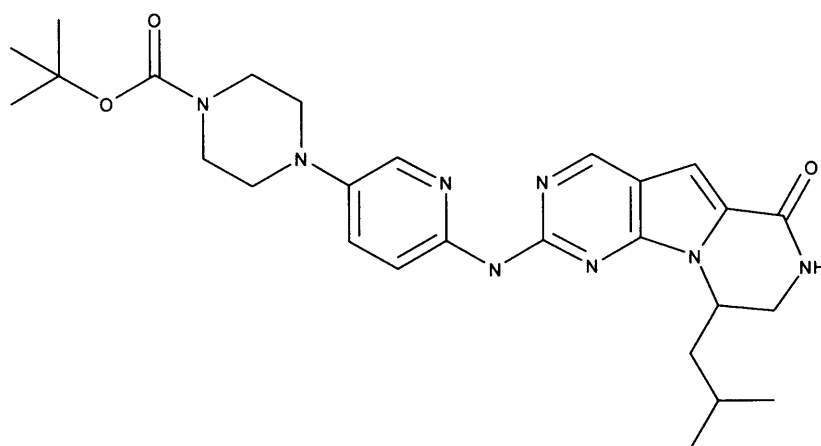
<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.54 - 1.59 (m, 1 H) 1.92 - 2.01 (m, 3 H) 2.06 - 2.15 (m, 1 H) 2.76 - 2.84 (m, 1 H) 3.17 - 3.24 (m, 6 H) 3.64 - 3.71 (m, 2 H) 4.02 - 4.11 (m, 2 H) 7.22 (s, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.97 (s, 2 H) 8.75 (s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 9.21 (s, 1 H). LCMS (ESI) 405 (M + H).

【 0 3 8 5 】

実施例 1 1 2

化合物 1 1 2 の合成

【 化 2 0 9 】



30

化合物 6 4 に対して記載されたものと同様の実験条件を用いて、化合物 1 1 2 を合成した。

【 0 3 8 6 】

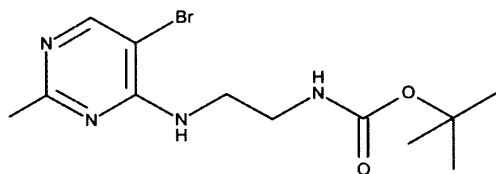
実施例 1 1 3

tert-ブチル N - [ 2 - [ ( 5 - プロモ 2 クロロピリミジン - 4 イル ) アミノ ] エチル ] カルバメートの合成、化合物 1 1 3

40

50

## 【化 2 1 0】



5-ブromo-2、4-ジクロロピリミジン（12.80 g、0.054 mol）のエチルアルコール（250 mL）溶液を、ヒューニツヒの塩基（12.0 mL）に添加し、その後、N-（第三級ブトキシカルボニル）-1、2-エチレンジアミン（10 g、0.0624 mol）のエチルアルコール（80 mL）溶液を添加した。内容物を20時間終夜撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させた。酢酸エチル（800 mL）及び水（300 mL）を添加し、各層に分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、その後、真空下で濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル（0～60%）を用いたシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーにより、tert-ブチルN-〔2-〔（5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル）アミノ〕エチル〕カルバメートが提供された。

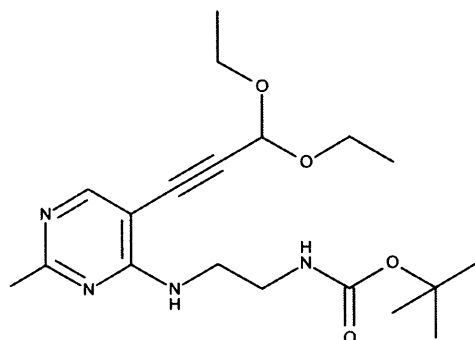
LCMS (ESI) 351 (M + H).

## 【0387】

## 実施例 114

tert-ブチルN-〔2-〔〔2-クロロ-5-（3、3-ジエトキシプロプ-1-イニル）ピリミジン-4-イル〕アミノ〕エチル〕カルバメートの合成、化合物 114

## 【化 2 1 1】



トルエン（42 mL）中のtert-ブチルN-〔2-〔（5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル）アミノ〕エチル〕カルバメート（5 g、14.23 mmol）及びトリエチルアミン（8.33 mL）に、窒素下で、トリフェニルアルシン（4.39 g）3、3-ジエトキシプロプ-1-イン（3.24 mL）及びPd d b a（1.27 g）を添加した。

内容物を、70度で24時間加熱した。CELITE（登録商標）を通して濾過した後、ヘキサン/酢酸エチル（0～20%）を用いて、粗反応物をカラムに充填し、所望の製品（3.9 g）を提供した。ヘキサン/酢酸エチル（0～30%）を用いて、得られた残留物のカラムクロマトグラフィーを行い、tert-ブチルN-〔2-〔〔2-クロロ-5-（3、3-ジエトキシプロプ-1-イニル）ピリミジン-4-イル〕アミノ〕エチル〕カルバメートを提供した。

LCMS (ESI) 399 (M + H).

## 【0388】

## 実施例 115

tert-ブチルN-〔2-〔2-クロロ-6-（ジエトキシメチル）ピロロ〔2,3-d〕ピリミジン-7-イル〕エチル〕カルバメートの合成、化合物 115

10

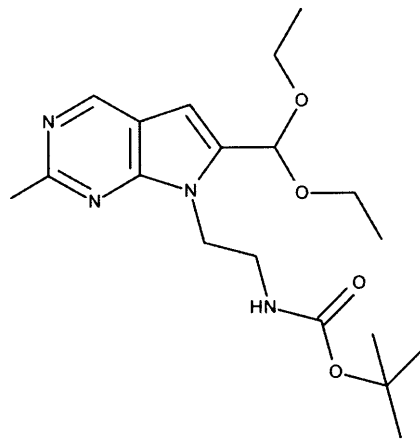
20

30

40

50

## 【化 2 1 2】



10

THF (60 mL) 中の化合物 114 (3.9 g、0.00976 mol) の溶液に、TBAF (68.3 mL、7 eq) を添加した。内容物を、45 度で 2 時間加熱した。濃縮に続いて、酢酸エチル/ヘキサン (0 ~ 50 %) を用いたカラムクロマトグラフィーを行い、tert - ブチル N - [ 2 - [ 2-クロロ-6 - (ジエトキシメチル) ピロロ [ 2 , 3 - d ]

20

ピリミジン-7-イル ] エチル ] カルバメートを、薄い色の茶色の液体 (1.1 g) として提供した。  
<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) ppm 8.88 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 1.19 (m, 9H), 1.17 (m, 6H). LCMS (ESI) 399 (M+H).

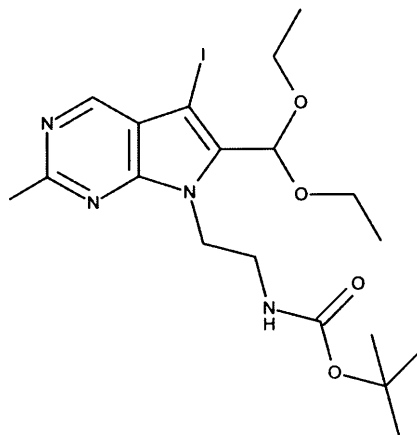
## 【 0 3 8 9 】

## 実施例 1 1 6

tert - ブチル N - [ 2 - [ 2-クロロ 6 - (ジエトキシメチル) - 5 ヨードピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン-7-イル ] エチル ] カルバメートの合成、化合物 1 1 6

## 【化 2 1 3】

30



40

アセトニトリル (2 mL) 中の tert - ブチル N - [ 2 - [ 2-クロロ-6 - (ジエトキシメチル) ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン-7-イル ] エチル ] カルバメート (0.1 g、0.00025 mol) に、1、3-ジヨード-5、5-ジメチルヒダントイン (95 mg、1 eq) 及び固体 NaHCO<sub>3</sub> (63 mg、3 eq) を添加した。反応物を、16 時間室温で撹拌した。反応物を濾過し、真空で濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル (0-50 %) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、製品を精製し、tert - ブチル N - [ 2 - [ 2-クロロ 6 - (ジエトキシメチル) - 5 ヨードピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン-7-イル ] エチル ] カルバメートを、淡黄色の固体 (0.03 g) として提供した。

50

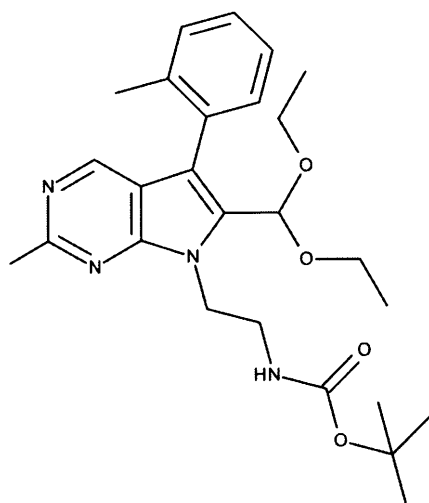
LCMS (ESI) 525 (M + H).

【 0 3 9 0 】

実施例 1 1 7

*tert*-ブチル N - [ 2 - [ 2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)-5-(*o*-トリル)ピロロ[ 2 , 3-*d* ]ピリミジン-7-イル ] エチル ] カルバメートの合成、化合物 1 1 7

【 化 2 1 4 】



10

20

ジオキサン ( 3 m L ) 中の *tert*-ブチル N - [ 2 - [ 2-クロロ 6 - ( ジエトキシメチル ) - 5 ヨードピロロ [ 2 , 3 - *d* ] ピリミジン - 7 - イル ] エチル ] カルバメート ( 0 . 1 g 、 0 . 1 9 m モル ) に、2-メチルフェニルボロン酸 ( 2 8 m g )、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 2 5 m g ) 及び水 ( 0 . 3 m L ) 中のリン酸カリウム ( 2 5 0 m g ) を添加した。反応物を、CEM Discovery microwave 内において、90 で 3 時間加熱した。粗反応物を、シリカゲル上に充填し、ヘキサン/酢酸エチル ( 0 ~ 3 0 % ) を用いてカラム処理をし、*tert*-ブチル N - [ 2 - [ 2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)-5-(*o*-トリル)ピロロ[ 2 , 3-*d* ]ピリミジン-7-イル ] エチル ] カルバメート ( 0 . 0 6 g ) を提供した。

30

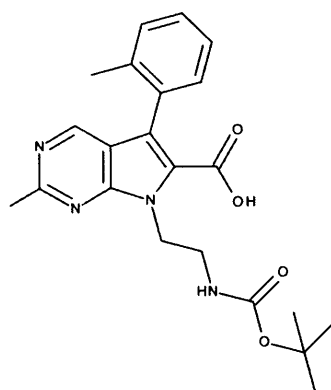
LCMS (ESI) 489 (M + H).

【 0 3 9 1 】

実施例 1 1 8

7-[ 2 - ( *tert*-ブトキシカルボニルアミノ ) エチル ] - 2-クロロ-5-(*o*-トリル)ピロロ[ 2 , 3-*d* ]ピリミジン-6カルボン酸の合成、化合物 1 1 8

【 化 2 1 5 】



40

AcOH ( 1 0 m L ) 中の *tert*-ブチル N - [ 2 - [ 2-クロロ-6-(ジエトキシメ

50

チル)-5-(*o*-トリル)ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル]エチル]カルバメート(0.85 g、1.74 mmol)に、水(1.5 mL)を添加した。反応物を、16時間室温で撹拌した。その後粗反応物を、真空下で濃縮した。酢酸エチル(50 mL)の添加の後、有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、その後、真空下で濃縮し、粗中間体、*tert*-ブチルN-[2-[2-クロロ-6-(*o*-トリル)ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル]エチル]カルバメートを提供した。DMF(5 mL)中のこの粗中間体に、オキソン(1.3 g)を添加した。2.5時間の撹拌の後、水(20 mL)及び酢酸エチル(100 mL)を添加した。有機層を分離し、乾燥し、その後真空下で濃縮して粗製品を提供し、これを、ヘキサン/酢酸エチル(0~50%)を用いてシリカゲル上でカラム処理して、7-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-5-(*o*-トリル)ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-6カルボン酸(0.112 g)を提供した。

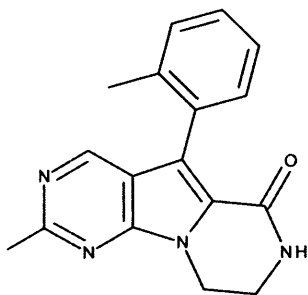
LCMS (ESI) 431 (M + H).

【0392】

実施例 119

化合物 119 の合成

【化 216】



DCM(4.1 mL)中の7-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-5-(*o*-トリル)ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-6カルボン酸(0.1 g、0.261 mmol)に、DMAP(20 mg)を添加し、続いて、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(0.081 mL、2 eq)を添加した。3時間の撹拌の後、TFA(0.723 mL)を添加した。その後、さらに30分、撹拌を続けた。反応物混合物を、飽和NaHCO<sub>3</sub>で中和した。その後DCM(20 mL)を添加し、有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、その後真空下で濃縮して、粗製品を提供し、これを、ヘキサン/酢酸エチル(0-100%)を用いてカラム処理して、クロロ三環系アミド、化合物 119(0.65 g)を提供した。

LCMS (ESI) 313 (M + H).

【0393】

実施例 120

化合物 120 の合成

10

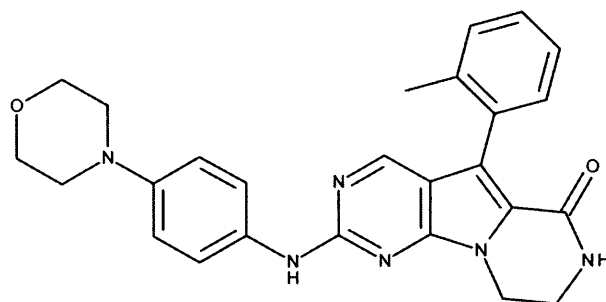
20

30

40

50

## 【化 2 1 7】



10

窒素の下ジオキサン（2.5 mL）の中にクロロ三環系アミド（0.040 g、0.128 mmol）（化合物 119）に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （12 mg）、*tert*-ブトキシドナトリウム（16 mg）、BINAP（16 mg）及び4-モルホリノアニリン（22.7 mg、1 eq）を添加した。反応物混合物を、CEM Discovery microwave 内において、90 で3.0時間加熱した。粗反応物をシリカゲルカラム上に充填し、その後内容物をDCM/MeOH（0-6%）で溶出させ、製品（10 mg）を提供した。

LCMS (ESI) 455 (M + H).  $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 2.14 (s, 3 H) 3.23 - 3.50 (m, 2 H) 3.57 - 3.73 (m, 2 H), 3.81 - 3.92 (m, 8H), 7.11 - 7.31 (m, 4 H) 7.31 - 7.48 (m, 1 H) 7.58 - 7.73 (m, 1 H) 7.77 - 7.95 (m, 2 H) 8.05 - 8.21 (m, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 9.85 - 10.01 (m, 1 H).

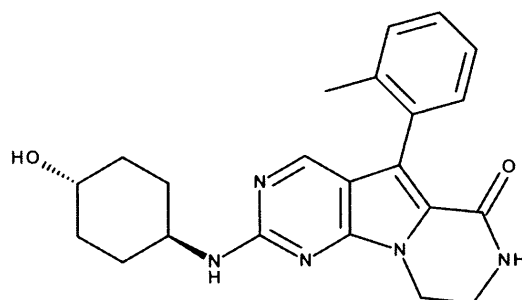
20

## 【0394】

## 実施例 121

## 化合物 121 の合成

## 【化 2 1 8】



30

Nメチル-2 ピロリドン（NMP）（1.5 mL）中のクロロ三環系アミド（0.024 g）（化合物 119）に、トランス-4-アミノシクロヘキサノール（0.0768 mmol、26.54 mg、3 eq）及びヒューニツヒの塩基（0.4 mL）を添加した。反応物を、CEM Discovery microwave 容器内で、150 で1.2時間加熱した。粗反応物を、シリカゲルカラム上に充填し、内容物をDCM/MeOH（0-10%）で溶出させて、製品（21 mg）を提供した。

40

LCMS (ESI) 392 (M + H).  $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.23 (d, J=8.78 Hz, 4 H) 1.84 (br. s., 4 H) 2.11 (s, 3 H) 3.34 - 3.43 (m, 1 H) 3.55 (br. s., 2 H) 3.72 (br. s., 1 H) 4.13 (br. s., 2 H) 4.50 (br. s., 1 H) 7.03 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.28 (m, 4 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.18 (br. s., 1 H).

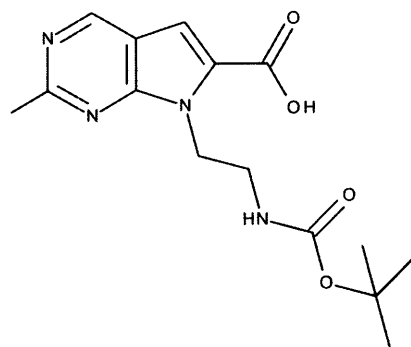
## 【0395】

## 実施例 122

7-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸の合成、化合物 122

50

【化 2 1 9】



10

7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-5-(o-トリル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸の合成に対して記載されたものと同様の実験手順を用いて、7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸を合成した。

LCMS (ESI) 341 (M + H).

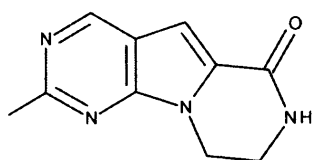
【0396】

実施例 1 2 3

化合物 1 2 3 の合成

20

【化 2 2 0】



クロロ三環系アミド(化合物 1 1 9)の合成に対して記載されたものと同様の実験手順を用いて、クロロ三環系アミド(化合物 1 2 3)を合成した。

30

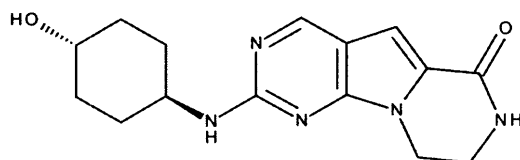
LCMS (ESI) 223 (M + H).

【0397】

実施例 1 2 4

化合物 1 2 4 の合成

【化 2 2 1】



40

クロロ三環系アミド(NMP(1.5 mL)中の化合物 1 2 3(0.035 g、0.00157 mol))に、ヒューニツヒの塩基(0.3 mL)を添加し、続いて、トランス-4-アミノシクロヘキサノール(54.2 mgをの添加した。反応物混合物を、150 で1.5時間加熱した。粗反応物をシリカゲルカラム上に充填し、カラムをDCM/MeOH(0~10%)で溶出させて、製品(5 mg)を提供した。

LCMS (ESI) 302 (M + H).

【0398】

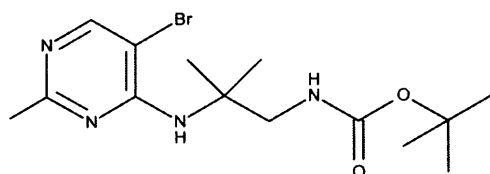
実施例 1 2 5

tert-ブチルN-[2-[(5-プロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]-

50

## 2-メチル-プロピル]カルバメートの合成、化合物125

【化222】



tert-ブチルN-[2-[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]エチル]カルバメートの合成に対して記載されたと同様の実験条件を用いて、5-ブromo-2、4--ジクロロピリミジンをtert-ブチルカルバミン酸N-(2-アミノ-2-メチル-プロピル)で処理することにより、tert-ブチルN-[2-[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-メチル-プロピル]カルバメートを合成した。

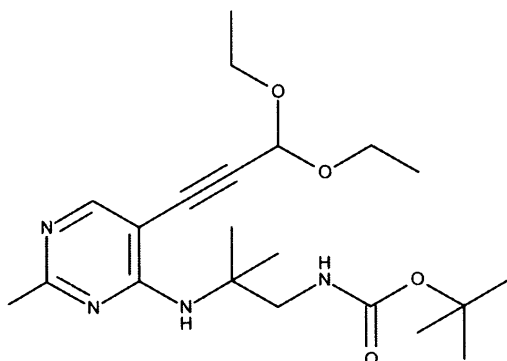
LCMS (ESI) (M+H) 379.

【0399】

## 実施例126

tert-ブチルN-[2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロピル]カルバメートの合成、化合物126

【化223】



tert-ブチルN-[2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]エチル]カルバメートの合成に対して記載されたと同様の実験条件を用いて、tert-ブチルN-[2-[(5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]-2-メチル-プロピル]カルバメートを3,3-ジエトキシプロポ-1-インでPd/ba等の触媒の存在下で処理することによって、tert-ブチルN-[2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロピル]カルバメートを合成した。

LCMS (ESI) (M+H) 427.

【0400】

## 実施例127

tert-ブチルN-[2-[[2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-2-メチル-プロピル]カルバメートの合成、化合物127

10

20

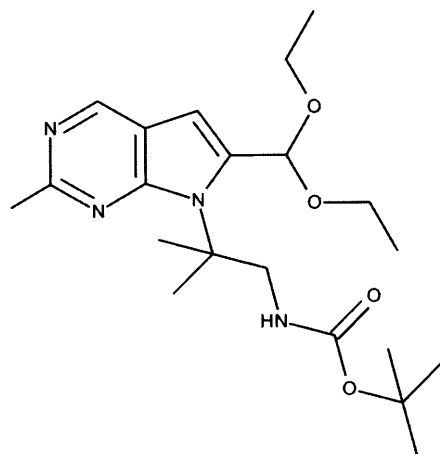
30

40

50



## 【化 2 2 4】



10

合成 *tert*-ブチル N-[2-[2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]エチル]カルバメートに対して記載されたと同様の実験条件を用いて、*tert*-ブチル N-[2-[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロピル]カルバメートを TBAF で処理することにより、*tert*-ブチル N-[2-[2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-2-メチル-プロピル]カルバメートを合成した。

20

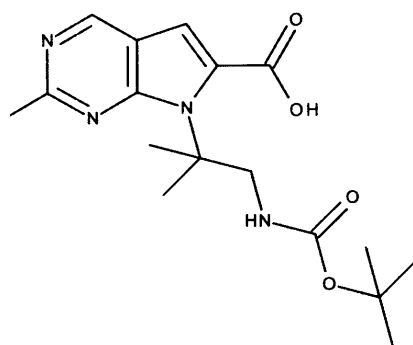
LCMS (ESI) (M+H) 427.

## 【0401】

## 実施例 128

7-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-1,1-ジメチルエチル]-2-クロロ-5-(*o*-トリフルオロメチル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸の合成、化合物 128

## 【化 2 2 5】



30

7-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-5-(*o*-トリフルオロメチル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸の合成に対して記載されたものと同様の実験手順を用いて、7-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-1,1-ジメチルエチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸を合成した。

40

LCMS (ESI) 369 (M + H).

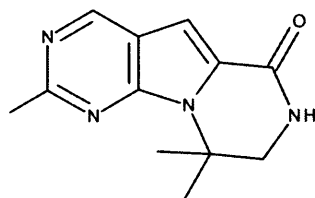
## 【0402】

## 実施例 129

## 化合物 129 の合成

50

## 【化 2 2 6】



クロロ三環系アミド、化合物 1 1 9、の合成に対して記載されたものと同様の手順を用いて、クロロ三環系アミド、化合物 1 2 9、を合成した。

10

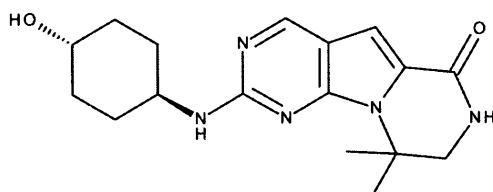
LCMS (ESI) 251 (M + H).

## 【 0 4 0 3】

実施例 1 3 0

化合物 1 3 0 の合成

## 【化 2 2 7】



20

化合物 1 2 4 に関してのものと同様の実験条件を用いて、クロロ三環系アミン化合物 1 2 9 をトランス-4-アミノシクロヘキサノールで処理することにより、化合物 1 3 0 を合成した。

LCMS (ESI) 330 (M + H).  $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.07 - 1.34 (m, 4 H) 1.47 - 2.05 (m, 10 H) 3.09 (m, 1 H) 3.51 (d, J = 2.91 Hz, 2 H) 3.57 (m, 1 H) 4.50 (br. s., 1 H) 6.89 (s, 1 H) 6.94 - 7.05 (m, 1 H) 8.04 (br. s., 1 H) 8.60 (s, 1 H) 9.00 (br. s., 1 H).

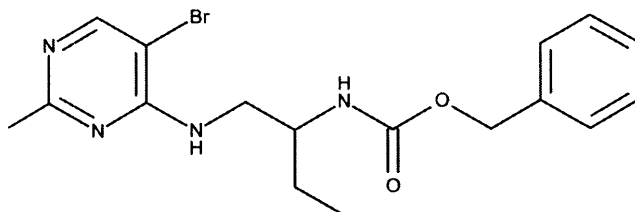
30

## 【 0 4 0 4】

実施例 1 3 1

ベンジル N - [ 1 - [ [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] メチル ] プロピル ] カルバメートの合成、化合物 1 3 1

## 【化 2 2 8】



40

tert - ブチル N - [ 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル ] カルバメートの合成に対して記載されたと同様の実験条件を用いて、ベンジル N - [ 1 - ( アミノメチル ) プロピル ] カルバメートで 5 - ブロモ - 2, 4 - ジクロロピリミジン进行处理することにより、ベンジル N - [ 1 - [ [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] メチル ] プロピル ] カルバメートを合成した。

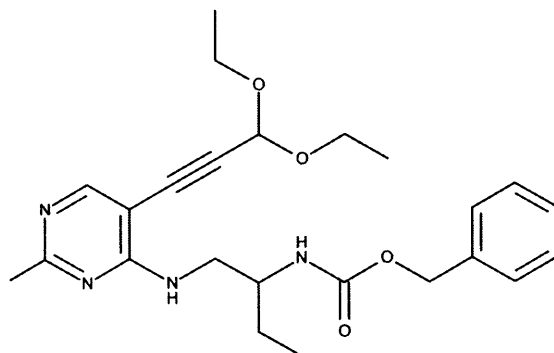
LCMS (ESI) (M+H) 413.

## 【 0 4 0 5】

実施例 1 3 2

50

ベンジル N - [ 1 - [ [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] プロピル ] カルバメートの合成、化合物 1 3 2  
【化 2 2 9】



10

tert - ブチル N - [ 2 - [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] エチル ] カルバメートの合成に対して記載されたと同様の実験条件を用いて、ベンジル N - [ 1 - [ [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] メチル ] プロピル ] - カルバメートを、Pd d b a 等の触媒の存在下、3 , 3 - ジエトキシプロプ - 1 - インで処理することにより、ベンジル N - [ 1 - [ [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] プロピル ] カルバメートを調製した。

20

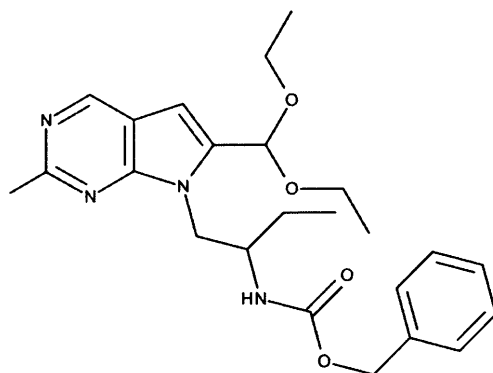
LCMS (ESI) (M+H) 461.

【0406】

実施例 1 3 3

カルバミン酸ベンジル N - [ 1 - [ [ 2 - クロロ - 6 - ( ジエトキシメチル ) ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ] メチル ] プロピル ] の合成、化合物 1 3 3

【化 2 3 0】



30

合成 tert - ブチル N - [ 2 - [ 2 - クロロ - 6 - ( ジエトキシメチル ) ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ] エチル ] カルバメートに対して記載されたと同様の実験条件を用いて、T B A F でベンジル N - [ 1 - [ [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] プロピル ] カルバメートを処理することにより、ベンジル N - [ 1 - [ [ 2 - クロロ - 6 - ( ジエトキシメチル ) ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ] メチル ] プロピル ] カルバメートを合成した。

40

LCMS (ESI) (M+H) 461.

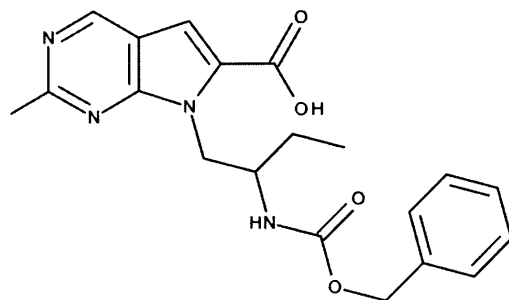
【0407】

実施例 1 3 4

7 - [ 2 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ ) ブチル ] - 2 - クロロ - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 6 カルボン酸の合成、化合物 1 3 4

50

## 【化 2 3 1】



10

7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-5-(o-トリル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸の合成に対して記載されたものと同様の実験手順を用いて、7-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ブチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸を合成した。

LCMS (ESI) 403 (M + H).

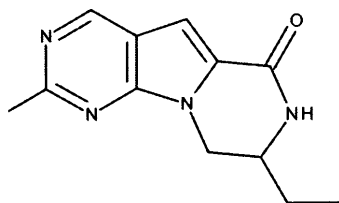
## 【0408】

実施例 135

化合物 135 の合成

## 【化 2 3 2】

20



ジクロロメタン中の7-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ブチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6カルボン酸の溶液に、HBrを添加し、反応物を、45度で3時間撹拌した。濃縮の後、2NのNaOHを添加し、反応物を塩基性化し(pH = 8.0)、続いて、THF(20mL)を添加した。その後Boc<sub>2</sub>Oを添加し(1.2eq)、反応物を16時間撹拌した。その後、粗反応物混合物に、酢酸エチル(100mL)及び水(50mL)を添加し、有機相を分離し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、その後、真空下で濃縮した。粗製品にジクロロメタン(30mL)を加え、続いてDIC及びDMA Pを加えた。2時間の撹拌の後、TFAを加え、内容物を1時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残留物を飽和NaHCO<sub>3</sub>で塩基性化させた。その後酢酸エチルを加え、その後有機層を分離し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、その後、真空下で濃縮した。ヘキサン/酢酸エチル(0~100%)によるカラムクロマトグラフィーを行い、望ましいクロロ三環系コア、化合物135、を提供した。

30

LCMS (ESI) 251 (M + H).

## 【0409】

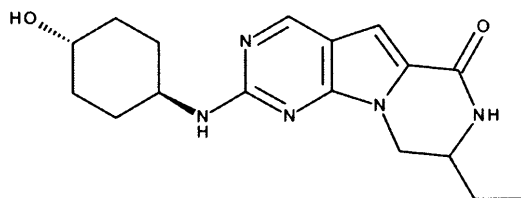
実施例 136

化合物 136 の合成

40

50

【化 2 3 3】



化合物 1 2 4 に関する同様の実験条件を用いて、クロロ三環系アミン（化合物 1 3 5）をトランス-4-アミノシクロヘキサノールで処理することにより、化合物 1 3 6 を合成した。

10

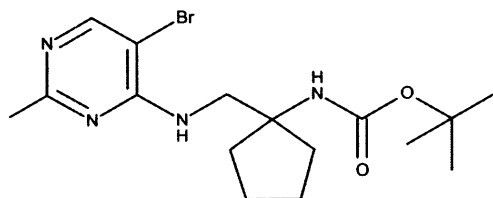
LCMS (ESI) 330 (M + H). <sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.80 - 0.95 (m, 3 H) 1.35 - 1.92 (m, 10 H) 3.66 (br. m., 3 H) 4.17 (br. s., 2 H) 4.47 (br. s., 1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.96 (br. s., 1 H) 8.15 (br. s., 1 H) 8.62 (br. s., 1 H).

【0 4 1 0】

実施例 1 3 7

tert - ブチル N - [ 1 - [ [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] メチル ] シクロペンチル ] カルバメートの合成、化合物 1 3 7

【化 2 3 4】



20

tert - ブチル N - [ 2 - [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] エチル ] カルバメートの合成に対して記載されたと同様の実験条件を用いて、5-ブロモ-2、4--ジクロロピリミジンを tert - ブチル N - [ 1 - ( アミノメチル ) シクロペンチル ] カルバメートで処理することにより、tert - ブチル N - [ 1 - [ [ ( 5 - ブロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 - イル ) アミノ ] メチル ] シクロペンチル ] カルバメートを合成した。

30

LCMS (ESI) 405 (M+H).

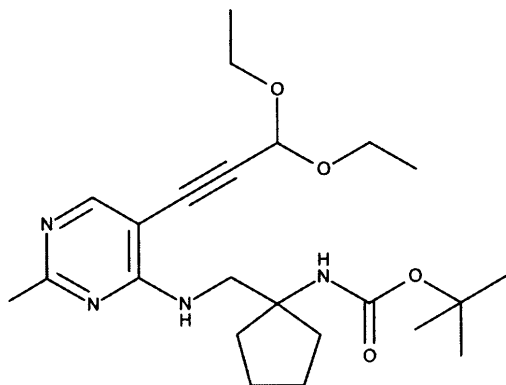
【0 4 1 1】

実施例 1 3 8

tert - ブチル N - [ 1 - [ [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] メチル ] シクロペンチル ] カルバメートの合成、化合物 1 3 8

40

【化 2 3 5】



10

tert - ブチル N - [ 2 - [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル )  
ピリミジン - 4 イル ] アミノ ] エチル ] カルバメートの合成に対して記載されたと同様の実  
験条件を用いて、tert - ブチル N - [ 1 - [ [ ( 5 - プロモ - 2 - クロロ - ピリミジン - 4 -  
イル ) アミノ ] メチル ] シクロペンチル ] カルバメートを、Pd d b a 等の触媒の存在下  
、3 , 3 - ジエトキシプロプ - 1 - インで処理することにより、tert - ブチル N - [ 1 -  
[ [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロプ - 1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ  
] メチル ] シクロペンチル ] カルバメートを合成した。

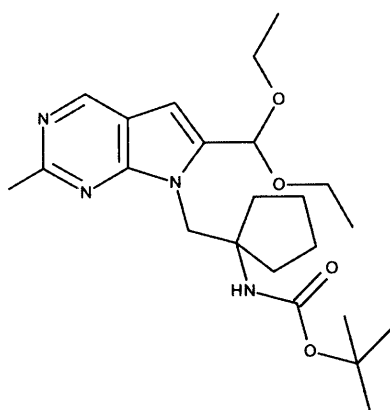
20

LCMS (ESI) 453 (M+H).

【 0 4 1 2 】

実施例 1 3 9

tert - ブチル N - [ 1 - [ [ 2 - クロロ - 6 - ( ジエトキシメチル ) ピロロ [ 2 , 3 -  
d ] ピリミジン - 7 - イル ] メチル ] シクロペンチル ] カルバメートの合成、化合物 1 3 9  
【化 2 3 6】



30

tert - ブチル N - [ 2 - [ 2 - クロロ - 6 - ( ジエトキシメチル ) ピロロ [ 2 , 3 - d  
] ピリミジン - 7 - イル ] エチル ] カルバメートの合成に対して記載されたと同様の実験条  
件を用いて、tert - ブチル N - [ 2 - [ [ 2 - クロロ - 5 - ( 3 , 3 - ジエトキシプロプ -  
1 - イニル ) ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] - 2 メチル - プロピル ] カルバメートを T B A F  
で処理することにより、tert - ブチル N - [ 1 - [ [ 2 - クロロ - 6 - ( ジエトキシメ  
チル ) ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ] メチル ] シクロペンチル ] カルバメートを  
合成した。

40

LCMS (ESI) 453 (M+H).

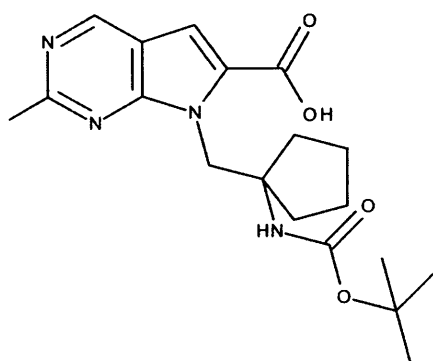
【 0 4 1 3 】

実施例 1 4 0

7 - [ [ 1 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) シクロペンチル ] メチル ] - 2 - ク

50

ロロ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6カルボン酸の合成、化合物140  
【化237】



10

7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-5-(o-トリル)ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6カルボン酸の合成に対して記載されたものと同様の実験手順を用いて、7-[[1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンチル]メチル]-2-クロロ-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6カルボン酸を合成した。

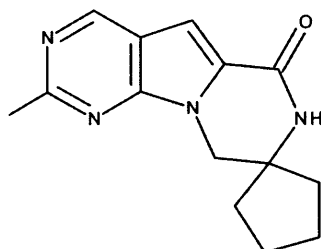
LCMS (ESI) 395 (M + H).

【0414】

実施例141

化合物141の合成

【化238】



30

クロロ三環系アミド、化合物119、の合成に対して記載されたものと同様の実験手順を用いて、クロロ三環系コア、化合物141、を合成した。

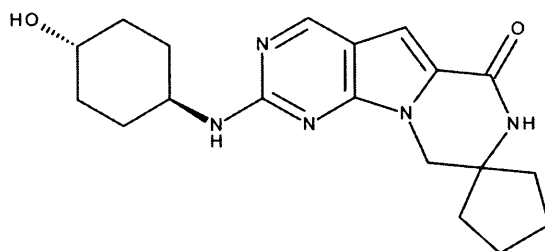
LCMS (ESI) 277 (M + H).

【0415】

実施例142

化合物142の合成

【化239】



40

化合物124に関して同様の実験条件を用いて、クロロ三環系アミン、化合物141、を、トランス-4-アミノシクロヘキサノールで処理することにより、化合物142を合成した。

50

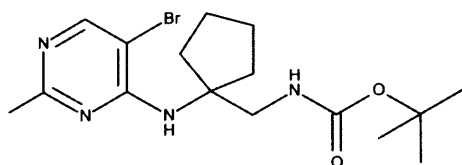
LCMS (ESI) 356 (M + H).  $^1\text{H}$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.08 - 1.32 (m, 8 H) 1.60 - 2.09 (m, 8 H) 3.03 - 3.17 (m, 1 H) 3.35 (s, 2 H) 3.54 - 3.62 (m, 1 H) 4.51 (d,  $J=4.39$  Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 6.96 (br. s., 1 H) 8.07 (br. s., 1 H) 8.58 (s, 1 H).

【0416】

実施例 143

*tert*-ブチル N-[[1-[(5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロペンチル]メチル]カルバメートの合成、化合物 143

【化240】



10

*tert*-ブチル N-[2-[(5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]エチル]カルバメートの合成に対して記載されたと同様の実験条件を用いて、*tert*-ブチル N-[(1-アミノシクロペンチル)メチル]カルバメートで5-ブロモ-2、4-ジクロロピリミジン进行处理することにより、*tert*-ブチル N-[[1-[(5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]シクロペンチル]メチル]カルバメートを合成した。

20

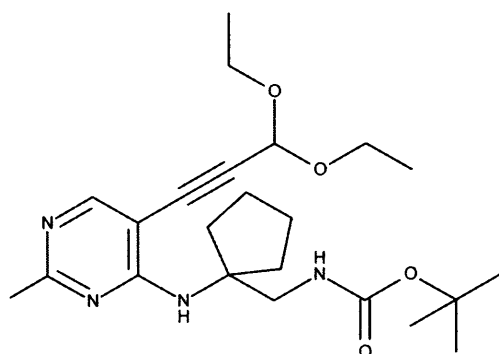
LCMS (ESI) 405 (M+H).

【0417】

実施例 144

*tert*-ブチル N-[2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2メチル-プロピル]カルバメートの合成、化合物 144

【化241】



30

*tert*-ブチル N-[2-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]エチル]カルバメートの合成に対して記載されたと同様の実験条件を用いて、*tert*-ブチル N-[2-[(5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン-4-イル)アミノ]-2メチル-プロピル]カルバメートを、Pd d b a等の触媒の存在下、3,3-ジエトキシプロポ-1-インで処理することにより、*tert*-ブチル N-[[1-[[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロポ-1-イニル)ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンチル]メチル]カルバメートを合成した。

40

LCMS (ESI) 453 (M+H).

【0418】

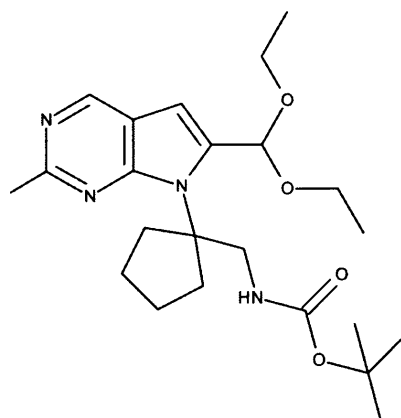
実施例 145

*tert*-ブチル N-[[1-[2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]シクロペンチル]メチル]カルバメートの合成、化合物 145

50



## 【化 2 4 2】



10

合成 *tert*-ブチル N-[2-[2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]エチル]カルバメートに対して記載された同様の実験条件を用いて、*tert*-ブチル N-[2-[2-クロロ-5-(3,3-ジエトキシプロピ-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-メチル-プロピル]カルバメートを TBAF で処理することにより、*tert*-ブチル N-[1-[2-クロロ-6-(ジエトキシメチル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]シクロペンチル]メチル]カルバメートを合成した。

20

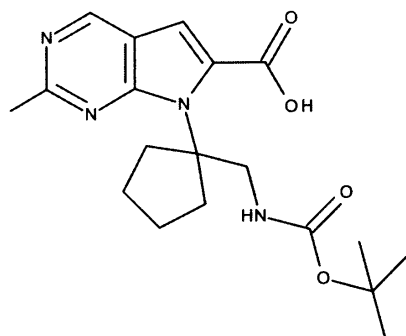
LCMS (ESI) 4534 (M+H).

## 【0 4 1 9】

## 実施例 1 4 6

7-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-1,1-ジメチルエチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6 カルボン酸の合成、化合物 1 4 6

## 【化 2 4 3】



30

7-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]-2-クロロ-5-(*o*-トリル)ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6 カルボン酸の合成に対して記載されたものと同様の実験手順を用いて、7-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-1,1-ジメチルエチル]-2-クロロ-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6 カルボン酸を合成した。

40

LCMS (ESI) 395 (M + H).

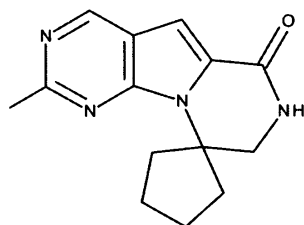
## 【0 4 2 0】

## 実施例 1 4 7

## 化合物 1 4 7 の合成

50

## 【化 2 4 4】



クロロ三環系アミド、化合物 119、に対して記載されたものと同様の実験手順を用いて、クロロトリシクリックアミド、化合物 147、を合成した。

10

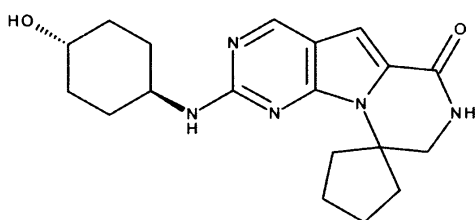
LCMS (ESI) 277 (M + H).

## 【 0 4 2 1】

実施例 148

化合物 148 の合成

## 【化 2 4 5】



20

化合物 124 に関しての同様の実験条件を用いて、クロロ三環系アミン、化合物 147、をトランス-4-アミノシクロヘキサノールで処理することにより、化合物 148 を合成した。

LCMS (ESI) 356 (M + H). <sup>1</sup>HNMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.06 - 1.35 (m, 8 H) 1.45 - 1.95 (m, 8 H) 3.10 (m, 1 H) 3.58 (br. s., 2 H) 3.95 (br. s., 1 H) 4.49 (br. s., 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.85 - 6.93 (m, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.61 (br. s., 1 H).

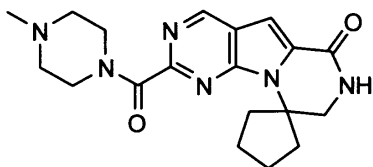
30

## 【 0 4 2 2】

実施例 149

化合物 149 の合成

## 【化 2 4 6】



40

ステップ 1: A. Sarkar et al. (JOC, 2011, 76, 7132 - 7140) の方法に従い、化合物 59 を、Boc 保護する。

ステップ 2: Boc 保護された化合物 59 を、CO<sub>2</sub> (1 気圧) の下、DMI 中の 5 mol % NiCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、0.1 eq トリフェニルホスフィン、3 eq Mn、0.1 eq ヨウ化テトラエチルアンモニウムで、25 で 20 時間処理して、ハロゲン化アリール誘導体カルボン酸に変換する。

ステップ 3: ステップ 2 からのカルボン酸を、標準的な条件を用いて、対応する酸塩化物に変換する。

ステップ 4: ステップ 3 からの酸塩化物を、Nメチルピペラジンと反応させて、対応す

50

るアミドを生成する。

ステップ5：ステップ4からのアミドを、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸を用いて脱保護して、ターゲット化合物を生成する。

化合物149を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン-メタノール勾配で溶出させて、精製して、化合物149を提供する。

化合物119～147のそれぞれ及び様々なR<sup>8</sup>、R<sup>1</sup>及びZの定義を含む対応する各化合物は、水素化ナトリウム及びハロゲン化アルキル又は他のハロゲン化物と反応してもよく、これにより、化合物120の合成に対して上記したように、アミンによる反応物への前に所望のR置換を挿入して、式I、II、III、IV又はVの所望の製品を生成させてもよい。

10

#### 【0423】

##### 実施例150

##### CDK4/6阻害インビトロアッセイ

ここに開示される化合物を選択して、Nanosyn（米国カリフォルニア州サンタクララ）によって、CDK4/cyclinD1、CDK2/CycA及びCDK2/cyclinEキナーゼアッセイの試験を行い、これらのCDKに対するそれらの抑制性効果を決定した。マイクロ流体キナーゼ検出技術（Caliper Assay Platform）を用いて、アッセイを実行した。singlicateの12点ドーズ反応フォーマットで、ATPに対してKmで化合物の試験を行った。全てのアッセイで用いたホスホアクセプタ基体ペプチド濃度は、1 µMであり、全てのアッセイに対する参照化合物として、スタウロスポリンを用いた。

20

#### 【0424】

各アッセイの詳細は、下記の通りである：

CDK2/CyclinA：酵素濃度：0.2 nM；ATP濃度：50 µM；インキュベーション時間：3時間

CDK2/CyclinE：酵素濃度：0.28 nM；ATP濃度：100 µM；インキュベーション時間：1時間

CDK4/CyclinD1：酵素濃度：1 nM；ATP濃度：200 µM；インキュベーション時間：10時間

CDK4/CycD1、CDK2/CycE、CDK2/CycAに関して表1の化合物に対する抑制性IC<sub>50</sub>値、ならびに、倍選択性が、表2に示される。

30

#### 【0425】

40

50

【表 2】

表 2 : C D K 4 の選択的阻害

構造	CDK4/ CycD1 IC <sub>50</sub> [nM]	CDK2/ CycE IC <sub>50</sub> [nM]	倍 選 択 性 (CDK2/CycE/CDK4)	CDK2/CycA IC <sub>50</sub> [nM]	倍 選 択 性 (CDK2/CycA/CDK4)
A	4.2	6350	1516	3160	754
B	0.4	3040	6862	1890	4266
C	1.4	1920	1333	616	428
D	0.9	3480	3779	1500	1629
E	1	695	688	204	202
F	1.5	628	419	190	127
G	1.5	2580	1767	646	442
H	1.5	1520	1013	377	251
I	2	2120	1065	1130	568
J	0.7	5110	7707	4340	6546
K	1	1070	1019	738	703
L	5.7	4530	789	1490	260
M	2.3	2280	1004	1410	621
N	1	1500	1500	不測定	不測定
O	2.5	41410	1636	3150	1245
P	3.3	3560	1085	1010	308
Q	0.6	1080	1722	3030	4833
R	0.5	1920	3918	1360	2776
S	1.7	1250	718	342	197
T	0.8	1660	2022	1670	2034
U	0.7	1460	2229	857	1308
V	2.9	3500	1224	2130	745
W	2.7	3970	1481	539	201
X	0.9	11600	12975	1840	2058
Y	2.5	124	50	61	25
Z	3.2	3710	1174	647	205
AA	0.5	6100	13319	4630	10109
BB	0.8	1680	2017	502	603
CC	1.6	1250	791	755	478
DD	1.9	9620	5200	8360	4519
EE	3.8	1660	432	1110	289
FF	1.2	4620	3949	1400	1197
GG	1	3580	3377	1510	1425
HH	1.7	1280	766	265	159
II	2	367	184	239	120
JJ	1.4	288	204	不測定	不測定
KK	2.3	1760	762	915	396
LL	2	202	103	108	55
MM	1.8	3390	1863	597	328
NN	3.7	4700	1274	1560	423
OO	9	3980	442	570	63
PP	3.1	3600	1146	3090	984
QQ	4.1	3060	746	2570	627

10

20

30

40

構造	CDK4/ CycD1 IC <sub>50</sub> [nM]	CDK2/ CycE IC <sub>50</sub> [nM]	倍 選 択 性 (CDK2/CycE/CDK4)	CDK2/CycA IC <sub>50</sub> [nM]	倍 選 択 性 (CDK2/CycA/CDK4)
RR	1.2	1580	1374	693	603
SS	0.8	1460	1865	1390	1775
TT	0.8	1260	1550	596	733
UU	7.3	3960	542	不測定	不測定
VV	3.3	2630	809	789	243
WW	0.7	1350	204	不測定	不測定
XX	1.3	7300	5615	6290	4838
YY	4.6	6900	1490	不測定	不測定
ZZ	10.5	9960	949	不測定	不測定
AAA	2.3	6010	2591	2130	918
BBB	2.8	187	68	85	31
CCC	2	2170	1074	457	226
DDD	9.5	9350	986	不測定	不測定
EEE	0.2	2950	1266	943	405
FFF	4.7	4540	966	1370	291
GGG	13.7	7610	555	不測定	不測定
HHH	6.8	2840	419	不測定	不測定
III	6	3770	626	不測定	不測定
JJJ	3.2	5200	1620	2830	882
KKK	1.3	291	231	87.3	69
LLL	3.2	1620	509	4530	1425
MMM	3.2	1890	600	990	314
NNN	1.4	2930	2154	1010	743
OOO	2.4	393	164	203	85
PPP	0.8	16500	21263	2640	3402
QQQ	10.5	11100	1057	不測定	不測定
RRR	2.6	4500	1758	不測定	不測定
SSS	2	2280	1112	1880	917
TTT	3.4	3030	899	不測定	不測定
UUU	18	16460	914	不測定	不測定
VVV	7.4	4380	589	不測定	不測定
WWW	18.5	2500	135	不測定	不測定
XXX	11.4	6620	581	不測定	不測定

## 【 0 4 2 6 】

さらにそのキナーゼ活性のキャラクタリゼーションを行うため、DiscoverXのKINOMEScan（登録商標）プロフィリングサービスを用いて、456（395の非変異体）のキナーゼに対して、化合物Tをスクリーニングした。1000nM（CDK4のIC<sub>50</sub>に対して>1000倍）の単一濃度を用いて、化合物をスクリーニングした。このスクリーニングの結果から、CDK4に対する高い能力及び対CDK2の高い選択性が確認された。さらに、kinomeプロフィリングにより、試験された他のキナーゼと比較して、化合物Tは、CDK4及びCDK6に対する選択性が比較的高かったことが示された。

## 【 0 4 2 7 】

具体的に、抑制性の閾値として65%、90%又は99%を用いた場合、化合物Tは

、395の非変異体キナーゼのうち、92(23.3%)、31(7.8%)又は6(1.5%)を、それぞれ抑制した。

CDK4キナーゼ活性に加えて、いくつかの化合物は、CDK6キナーゼ活性に対しても試験された。CDK6/CycD3キナーゼアッセイの結果を、CDK4/cyclinD1、CDK2/CycA及びCDK2/cyclinEキナーゼアッセイとともに、PD0332991(参照)及び化合物T、Q、GG及びUに対して、表3に示した。CDK4/cyclinD1に対する10nM及びCDK12/cyclinEに対する10μMのIC<sub>50</sub>は、PD0332991に対してあらかじめ発表されたレポートと、良く合致する(Fry et al. Molecular Cancer Therapeutic s (2004) 3(11)1427-1437、Toogood et al. Journal of Medicinal Chemistry (2005) 48, 2388-2406)。化合物T、Q、GG及びUは、参照化合物(PD0332991)に関して、より有能(IC<sub>50</sub>が低い)であり、そして、参照化合物に対して、より高い倍選択性(CDK2/CycEのIC<sub>50</sub>を、CDK4/CycD1のIC<sub>50</sub>で除す)を示す。

【0428】

【表3】

表3：化合物T、Q、GG及びUによるCDKキナーゼの阻害

式	CDK4/CycD1 IC <sub>50</sub> (nM)	CDK2/CycE IC <sub>50</sub> (μM)	倍選択性 CDK2/CDK4	CDK2/CycA IC <sub>50</sub> (μM)	CDK6/Cyc D3 IC50(nM)
PD0332991 参照	10	10	1000	不測定	不測定
化合物 T	0.821	1.66	2022	1.67	5.64
化合物 Q	0.627	1.08	1722	3.03	4.38
化合物 GG	1.060	3.58	3377	1.51	4.70
化合物 U	0.655	1.46	2229	.857	5.99

【0429】

実施例151

G1期停止(細胞G1及びS期)アッセイ

様々な処理の後の細胞サイクルの様々な段階における細胞画分の決定のために、HS68細胞(ヒト皮膚繊維芽細胞系統(Rbポジティブ))を、プロピジウムヨウ化物染色液で染色し、Dako Cyan Flow Cytometerで実行した。G0-G1DNA細胞サイクルの細胞の画分対S期DNA細胞サイクルの画分を、FlowJo 7.2.2分析により測定した。

表1にリストされる化合物を、細胞サイクルのG1期でHS68細胞を停止する能力に関して、試験した。細胞G1期停止アッセイの結果から、HS68細胞のG1期停止のために必要な抑制性EC<sub>50</sub>値の範囲は、22nM~1500nMであった(表4の「細胞G1期停止EC<sub>50</sub>」というタイトルの欄を参照)。

【0430】

実施例152

細胞増殖の阻害

細胞増殖アッセイは、以下の癌細胞系統を用いて実行された：

MCF7(胸腺癌 Rbポジティブ)、ZR-75-1(胸腺管癌 Rbポジティブ)、H69(ヒト小細胞肺癌 Rb-ネガティブ)細胞、又はA2058(ヒト転移メラノーマ細胞 Rb-ネガティブ)。

これらの細胞を、Coster社(米国マサチューセッツ州テュークスバリー)309

3号、96ウェル組織培養処理白壁/透明底板、に播種した。

細胞を、 $10\ \mu\text{M} \sim 1\ \text{nM}$ の9点ドーズ応答希釈物系列として、表1の化合物で処理した。

細胞を化合物に曝露し、その後、製造者の推奨に従い、示される通り、4日後(H69)又は6日後(MCF7、ZR75-1、A2058)に、CellTiter-Glo(登録商標)発光細胞生存率測定を用いて細胞生存能力を決定した。

細胞を化合物に曝露し、その後、示される通り、4日後(H69)又は6日後(A2058)に、CellTiter-Glo(登録商標)発光細胞生存率測定を用いて、製造者(CTG; Promega、マディソン、ウィスコンシン、アメリカ合衆国)の推奨に従い、細胞生存能力を決定した。

10

プレートを、BioTek社(バーモント州Winoski)のSynergy2マルチモードプレートリーダーで読み込んだ。

可変モル濃度から相対発光量(RLU)をプロットし、Graphpad社の(カリフォルニア州LaJolla)プリズム5統計ソフトウェアを用いてデータを分析し、各化合物についてEC<sub>50</sub>を決定した。

2つのRbポジティブ乳癌細胞系統(MCF7及びZR75-1)に対する細胞阻害アッセイの結果が、表4に示される。

MCF7乳癌細胞増殖の阻害のために必要な抑制性EC<sub>50</sub>値の範囲は、 $28\ \text{nM} \sim 257\ \text{nM}$ であった。

ZR75-1乳癌細胞増殖の阻害のために必要な抑制性EC<sub>50</sub>値の範囲は、 $24\ \text{nM} \sim 581\ \text{nM}$ であった。

20

MCF7胸腺癌細胞の増殖に対して高活性な代表的な化合物の例が、図21~24に示される。

図21~24でテストされた化合物(化合物T、Q、GG、U、H、MM、OO、及びPD-332991)の全てが、MCF-7細胞の細胞増殖の大きな阻害を示した。

図21から分かるように、化合物Tは、MCF-7細胞に対して、PD0332991より有力な活性を示す。

ZR75-1(胸腺管癌(Rbポジティブ))細胞の増殖に対して高活性な代表的な化合物の例が、図25~28に示される。

図25-28でテストされた化合物(化合物T、Q、GG、U、H、MM、OO及びPD-332991)全てが、ZR75-1細胞の細胞増殖の大きな阻害を示した。

30

図25から分かるように、化合物Tは、ZR75-1細胞に対して、PD0332991より有力な活性を示す。

乳癌細胞系統に加えて、ここに開示される多数の化合物についても、小細胞肺癌細胞系統(H69)及びヒト転移性メラノーマ細胞系統(A2058)、2つのRb欠損(Rb-ネガティブ)細胞系統に対して評価した。

これらの細胞阻害アッセイの結果を、表4に示す。

H69小細胞肺癌細胞の阻害のために必要な抑制性EC<sub>50</sub>値の範囲は、 $2040\ \text{nM} \sim >3000\ \text{nM}$ であった。

A2058悪性黒色腫細胞増殖の阻害のために必要な抑制性EC<sub>50</sub>値の範囲は、 $1313\ \text{nM} \sim >3000\ \text{nM}$ であった。

40

2つのRbポジティブ乳癌細胞系統に認められる大きな阻害とは対照的に、試験された化合物は、小細胞肺癌又はメラノーマ細胞の増殖を抑制することに対してさほど有効ではなかったことが、見出された。

【0431】

【表 4】

表 4：癌細胞増殖の阻害

構造	細胞 G 1 期停止 EC <sub>50</sub> (nM)	MCF7 細胞 EC <sub>50</sub> [nM]	ZR75-1 細胞 EC <sub>50</sub> [nM]	H69 細胞 EC <sub>50</sub> [nM]	A2058 細胞 EC <sub>50</sub> [nM]
A	110	75	44	>3000	不測定
B	90	201	245	不測定	不測定
C	95	88	73	不測定	不測定
D	50	57	46	2911	1670
E	75	53	62	2580	1371
F	175	不測定	不測定	不測定	不測定
G	175	不測定	不測定	不測定	不測定
H	85	85	120	2040	1313
I	80	61	40	2950	1062
J	110	70	82	>3000	>3000
K	28	43	不測定	>3000	1787
L	65	506	不測定	2161	>3000
M	100	不測定	不測定	不測定	不測定
N	25	28	24	>3000	1444
O	40	56	29	>3000	2668
P	30	60	43	>3000	>3000
Q	100	49	35	>3000	2610
R	70	36	50	>3000	2632
S	150	76	不測定	>3000	>3000
T	100	49	36	>3000	>3000
U	25	70	59	>3000	>3000
V	70	50	29	>3000	1353
W	160	294	不測定	>3000	>3000
X	65	不測定	不測定	>3000	>3000
Y	350	不測定	不測定	不測定	不測定
Z	110	141	54	不測定	不測定
AA	70	47	47	>3000	不測定
BB	75	不測定	不測定	2943	1635
CC	90	50	38	>3000	>3000
DD	100	不測定	不測定	不測定	不測定
EE	125	216	203	不測定	不測定
FF	80	140	不測定	不測定	不測定
GG	80	52	62	2920	2691
HH	110	不測定	不測定	不測定	不測定
II	40	94	33	>3000	>3000
JJ	90	122	不測定	>3000	>3000
KK	22	333	不測定	2421	1379

10

20

30

40

50



構造	細胞 G 1 期停止 EC <sub>50</sub> (nM)	MCF7 細胞 EC <sub>50</sub> [nM]	ZR75-1 細胞 EC <sub>50</sub> [nM]	H69 細胞 EC <sub>50</sub> [nM]	A2058 細胞 EC <sub>50</sub> [nM]
LL	125	96	不測定	>3000	>3000
MM	100	73	77	>3000	>3000
NN	110	不測定	不測定	不測定	不測定
OO	95	120	229	>3000	>3000
PP	100	164	66	不測定	不測定
QQ	120	不測定	不測定	>3000	>3000
RR	90	72	不測定	2888	1617
SS	80	94	53	2948	1658
TT	75	不測定	不測定	不測定	不測定
UU	300	不測定	不測定	不測定	不測定
VV	200	不測定	不測定	不測定	不測定
WW	400	不測定	不測定	不測定	不測定
XX	225	不測定	不測定	不測定	不測定
YY	175	257	581	不測定	不測定
ZZ	500	不測定	不測定	不測定	不測定
AAA	275	320	不測定	>3000	>3000
BBB	230	123	不測定	>3000	>3000
CCC	250	不測定	不測定	不測定	不測定
DDD	350	不測定	不測定	不測定	不測定
EEE	250	453	不測定	>3000	>3000
FFF	650	不測定	不測定	不測定	不測定
GGG	350	不測定	不測定	不測定	不測定
HHH	250	不測定	不測定	不測定	不測定
III	250	不測定	不測定	不測定	不測定
JJJ	240	不測定	不測定	不測定	不測定
KKK	190	不測定	不測定	不測定	不測定
LLL	250	不測定	不測定	不測定	不測定
MMM	200	134	141	>3000	>3000
NNN	210	不測定	不測定	不測定	不測定
OOO	200	138	不測定	>3000	>3000
PPP	275	不測定	不測定	不測定	不測定
QQQ	500	不測定	不測定	不測定	不測定
RRR	400	不測定	不測定	不測定	不測定
SSS	1500	不測定	不測定	不測定	不測定
TTT	350	不測定	不測定	不測定	不測定
UUU	300	不測定	不測定	不測定	不測定
VVV	300	不測定	不測定	不測定	不測定
WWW	300	不測定	不測定	不測定	不測定
XXX	300	不測定	不測定	不測定	不測定

10

20

30

40

## 【 0 4 3 2 】

## 実施例 1 5 3

## HSPC 成長抑制の研究

HSPC 上の PD0332991 の効果を、前もって実証した。

図 2 は、マウス HSPC 及び脊髄前駆細胞の EdU 取込みを示し、Roberts et al. Multiple Roles of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Cancer Therapy. JCN 2012, 104(6):476-487 (図 2A) で報告されるように、経口薬強制飼養による 150 mg/kg の PD0332991 の単一ドーズの後、骨髄停止に関して過渡的 CD

50

K 4 / 6 阻害の時間効果を評価する。

図 2 から分かるように、PD 0 3 3 2 9 9 1 の単一経口薬ドーズにより、3 6 時間を超えて H S P C ( L K S + ) 及び脊髄前駆細胞 ( L K S - ) の低下が維持された。

経口薬ドーズ後 4 8 時間経過前に、H S P C 及び脊髄前駆細胞は、ベースライン細胞分割に戻っている。

#### 【 0 4 3 3 】

##### 実施例 1 5 4

抗新生物性化合物の薬物動態及び薬力学的特性

本発明の化合物は、良好な薬物動態及び薬力学的特性を実証する。

化合物 T、Q、G G 及び U は、経口強制飼養によって 3 0 m g / k g で、又は静脈内注射により 1 0 m g / k g で、マウスにドーズされた。

血液サンプルを、ドーズ後 0、0 . 2 5、0 . 5、1 . 0、2 . 0、4 . 0 及び 8 . 0 時間で取得し、化合物 T、Q、G G 又は U の血漿濃度を、H P L C によって決定した。

化合物 T、G G 及び U が、表 5 で示すように優れた経口薬物動態及び薬力学的特性を有することが、実証された。

これは、経口生体有用性 ( F ( % ) ) が 5 2 % ~ 8 0 % と非常に高いこと、及び、経口薬投与後のプラズマ半減期が 3 ~ 5 時間であることを含む。

化合物 T、Q、G G 及び U は、静脈内投与によって供給された場合に、優れた薬物動態及び薬力学的特性を有することが実証された。

4 つの化合物全てに対する代表的な IV 及び経口薬 P K カーブが、図 3 に示される。

#### 【 0 4 3 4 】

##### 【表 5】

表 5 : 抗新生物性化合物の薬物動態及び薬力学的特性

マウス PK	化合物 T	化合物 Q	化合物 GG	化合物 U
CL (mL/min/kg)	35	44	82	52
V <sub>ss</sub> (L/kg)	2.7	5.2	7.5	3.4
t <sub>1/2</sub> (h) p. o.	5	0.8	3.5	3
AUC <sub>0-inf</sub> (uM*h) i. v.	1.3	0.95	1.1	0.76
AUC (uM*h) p. o.	2.9	0.15	1.9	3.3
C <sub>max</sub> (uM) p. o.	2.5	0.16	1.9	4.2
T <sub>max</sub> (h) p. o.	1	0.5	1	0.5
F ( % )	80	2	52	67

#### 【 0 4 3 5 】

##### 実施例 1 5 5

細胞ウォッシュアウト実験

H S 6 8 細胞は、1 0 % のウシ胎児血清、1 0 0 U / m l のペニシリン/ストレプトマイシン及び記載される 1 x G l u t a m a x ( インビトロジェン ) を含んだ D M E M 中で、1 日目に 6 0 m m のディッシュ中 4 0 , 0 0 0 の細胞/ウェルで播種された ( B r o o k e s e t a l . E M B O J , 2 1 ( 1 2 ) 2 9 3 6 - 2 9 4 5 ( 2 0 0 2 ) 及び R

uas et al. Mol Cell Biol, 27(12)4273-4282 (2007))。

シーディング24時間後、細胞は、化合物T、化合物Q、化合物GG、化合物U、PD0332991、又はDMSOビヒクル単独で、これら試験化合物の終濃度300nMで、処理された。

3日目に、1セットの処理細胞試料を、三組(0時間のサンプル)で採取した。

残留細胞をPBS-CMF中で2回洗浄し、試験化合物が無い培養基に戻された。

サンプルのセットは、24、40及び48時間に、三組で採取された。

代替的には、同じ実験を、米国菌培養収集所(ATCC、バージニア州マナサス)から得られる通常の腎近位尿細管上皮細胞(Rb-ポジティブ)を用いて、行った。

細胞は、37 加湿インキュベーター内での腎臓上皮細胞成長キット(ATCC)を追加した腎臓上皮細胞基底培地(ATCC)により、37 のインキュベーター内で5 % CO<sub>2</sub> 加湿空気中培養された。

細胞を採取して即座に、サンプルを、プロピジウムヨウ化物染色液で染色し、サンプルはDako Cyan Flow Cytometerで実行された。

G0-G1 DNA細胞サイクルの細胞の画分対S期DNA細胞サイクルの画分を、Flow Jo 7.2.2分析により測定した。

図4は、細胞ウォッシュアウト実験を示し、本発明の阻害剤化合物が、異なる細胞型において、短期かつ過渡的なG1期停止効果を有することを、実証した。

ヒト繊維芽細胞細胞(Rb-ポジティブ)(図4A及び4B)又はヒト腎近位尿細管上皮細胞(Rb-ポジティブ)(図4C及び4D)について、化合物T、Q、GG及びUを、PD0332991と比較し、化合物のウォッシュアウト後の細胞サイクルに対する効果を、24、36、40及び48時間で決定した。

#### 【0436】

図4に示すように、そして、図2に示す生体内の結果と同様に、PD0332991では、細胞が通常のベースライン細胞分裂に戻るためには、ウォッシュアウト後48時間以上を必要とした。

これは、図4A及び図4Bで認められ、G0-G1画分又は細胞分裂のS期のそれぞれに対して、DMSOコントロールに対する等価な値が得られた。

対照的に、本発明の化合物で処理されたHS68細胞は、わずか24時間又は40時間で、通常のベースライン細胞分裂に戻り、これらの同じ時点におけるPD0332991とは異なっていた。

また、ヒト腎近位尿細管上皮細胞を用いた結果(図4C及び4D)では、PD0332991処理した細胞は、化合物T、Q、GG又はUで処理された細胞と比較して、細胞分裂のベースラインレベルに戻るためには著しく長い時間を要したことが示された。

#### 【0437】

##### 実施例156

EdU取込み及びフローサイトメトリー分析法を用いて評価される骨髄増殖

HSPC増殖実験のため、若い成熟した雌のFVB/Nマウスを、経口強制飼養により、化合物T、化合物Q、化合物GG又はPD0332991で示される単一ドーズで処理した。

その後、指示時間(化合物投与後の0、12、24、36又は48時間)にマウスを解剖し、前述のとおり(Johnson et al. J. Clin. Invest. (2010) 120(7), 2528-2536)、骨髄を採取した(時点当たりのマウス数n = 3)。

骨髄採取の4時間前に、マウスを、腹腔内投与(インビトロジェン)により、100 µgのEdUで処理した。

骨髄単核細胞を採取し、前記の方法を用いて免疫表現型を特定し、その後、EdU陽性細胞パーセンテージを決定した(Johnson et al. J. Clin. Invest. (2010) 120(7), 2528-2536)。

10

20

30

40

50

手短に言えば、H S P C は、系統マーカー ( L i n - )、S c a 1 ( S + ) 及び c - K i t ( K + ) の発現によって特定された。

マウスの分析により、化合物 T、化合物 Q 及び化合物 G G が、骨髓幹細胞 ( H S P C ) ( 図 5 ) のドーズ依存的、過渡滴及び可逆的 G 1 期停止を実証したことが決定された。

グループ当たり 6 匹のマウスに対し、1 5 0 m g / k g の化合物 T、化合物 Q、化合物 G G 又はビヒクルのみ、を経口強制飼養によって投薬した。

4 時間前に動物を解剖して骨髓を採取し、マウスを、腹腔内投与によって E d U 1 0 0  $\mu$  g で処理した。

グループ当たり 3 匹のマウスを 1 2 時間で解剖し、グループ当たり残りの 3 匹の動物を 2 4 時間で解剖した。

【 0 4 3 8 】

結果は、コントロールと比較した 1 2 又は 2 4 時間の時点での処理した動物に対する E d U ポジティブ細胞の比として、図 5 A に示す。

化合物 T 及び G G は、1 2 時間で E d U 取込みが低下し、それは 2 4 時間に正常に戻り始めていたことを、実証した。

また、化合物 Q では、1 2 時間で若干低下し、化合物 Q の経口薬生体有用性が低いという事実にもかかわらず 2 4 時間でベースラインに戻り始めたことを実証した。

追実験は、化合物 T で完了され、化合物処理のドーズ応答及びより長い期間を検討した。

化合物 T は、経口強制飼養によって 5 0、1 0 0 又は 1 5 0 m g / k g でドーズされ、骨髓への E d U 取込みは、上記のように 1 2 及び 2 4 時間で決定された。

代替的には、化合物 T は 1 5 0 m g / k g で経口強制飼養によってドーズされ、骨髓への E d U 取込みは 1 2、2 4、3 6 及び 4 8 時間で決定された。

図 5 B および 5 C から分かるように、また、細胞ウォッシュアウト実験と同様に、多数のドーズの経口強制飼養後 2 4 時間での E d U 取込みにより測定されたように、骨髓細胞、及び特に H S P C は正常細胞分裂に戻っていた。

図 5 C 中の化合物 T の 1 5 0 m g / k g の経口薬ドーズは、2 4 及び 3 6 時間で細胞は依然分裂せず ( E d U 取込みが低かったと測定された ) 4 8 時間でようやくに正常値に戻った図 2 に示される P D 0 3 3 2 9 9 1 の同じドーズの結果と、直接比較できる。

【 0 4 3 9 】

実施例 1 5 7

化合物 T 及び P D 0 3 3 2 9 9 1 を比較した H S P C 成長抑制研究

図 6 は、化合物の投与 ( 時間 ) の後の、P D 0 3 3 2 9 9 1 ( 三角 ) 又は化合物 T ( 逆三角 ) のいずれかで処理されたマウスの E d U ポジティブな H S P C 細胞のパーセンテージの時間に対するグラフである。

両方の化合物は、経口強制飼養によって 1 5 0 m g / k g で投与された。

骨髓採取の 1 時間の前、E d U を腹腔内に注入し、サイクリング細胞を標識した。

骨髓は、化合物処理の後 1 2、2 4、3 6 及び 4 8 時間で採取し、E d U 陽性 H S P C 細胞のパーセンテージを各時点で決定した。

図 6 で理解されるように、P D 0 3 3 2 9 9 1 の単一経口薬ドーズにより、3 6 時間を超えて、H S P C の低下が維持された。

対照的に、化合物 T の単一経口薬ドーズでは、1 2 時間で H S P C 増殖が当初低下したが、H S P C の増殖は、化合物 T のドーズの後、2 4 時間で再開した。

【 0 4 4 0 】

実施例 1 5 8

代謝安定性

化合物 T の代謝安定性を、P D 0 3 3 2 9 9 1 と比較し、ヒト、犬、ネズミ、猿及びマウス肝ミクロソームで決定した。

ヒト、マウス及び犬肝ミクロソームは、X e n o t e c h 社から購入し、スピローグ-ドーリーネズミ肝ミクロソームを、A b s o r p t i o n S y s t e m s により調製した。

0 . 5 m g / m L の肝ミクロソーム、1 0 0 m M のリン酸カリウム、p H 7 . 4、5 m M

10

20

30

40

50

のマグネシウムクロリド、及び1  $\mu$ Mのテスト化合物を含む反応物混合物を調製した。  
テスト化合物を、1  $\mu$ M終濃度で、反応物混合物に加えた。

反応物混合物（共同因子なし）の均等量を、37℃で3分間水浴を振盪して培養した。  
コントロール化合物、テストステロン、を、別々の反応物中で、テスト化合物と同時に  
行った。

共同因子（NADPH）の添加により、反応を開始し、その後、混合物を、37℃で振  
盪中の水浴中で培養した。

テスト化合物に対しては0、10、20、30及び60分、テストステロンに対しては  
0、10、30及び60分で、均等量（100  $\mu$ L）を回収した。

テスト化合物サンプルを、内部標準を含む氷冷アセトニトリル100  $\mu$ Lと直ちに混合  
し、反応を終了させた。

10

テストステロンサンプルは、0.1%の蟻酸及び内部標準を含む800  $\mu$ Lの氷冷50  
/ 50アセトニトリル/dH<sub>2</sub>Oと直ちに混合し、反応を終了させた。

サンプルは、確認されたLC-MS/MS方法を用いてアッセイされた。

Orbitrap高分解能質量分析計を用いてテスト化合物サンプルを分析し、ペアレ  
ント試験化合物の消失を定量化するとともに、代謝生成物の出現を検出した。

内部標準に対するピーク面積応答割当量（PARR）を、時間0におけるPARRと比  
較し、テスト化合物のパーセンテージ又はその時点で残っているポジティブコントロール  
を決定した。

GraphPadソフトウェアを用いて半減期を計算し、単一相指数関数減衰方程式に  
当てはめた。

20

半減期を、 $t_{1/2} = 0.693/k$ のベースで計算し、式中、kは、インキュベーショ  
ン時間に対する残留する自然対数パーセンテージの勾配プロットに基づく排出速度定数で  
ある。

計算された半減期が実験の所要時間より長かったとき、半減期は最も長いインキュベ  
ーション時間、と表現された。

計算された半減期は、括弧内にもリストされる。

計算された半減期が> 2xの場合は、実験の所要時間、半減期は報告されなかった。

細胞増殖のタイムリーな再開は、組織修復のために必要であり、したがって、あまりに  
長い期間の停止は、HSPC等の正常細胞に好ましくない。

30

その停止持続時間に影響するCDK4/6阻害物質の特性は、その薬物動態（PK）及び  
酵素の半減期である。

一旦開始されれば、循環する化合物が抑制性レベルにとどまる限り、及び、化合物が酵  
素に係わる限り、G1期停止は生体内で維持される。

PD0332991は、たとえば、全PK半減期が長く、酵素オフ速度が非常に低速であ  
る。

ヒトでは、PD0332991は、PK半減期は27時間と示される（Schwartz, G. K. et al. (2011) BJC, 104:1862-1868を参照）。

ヒトでは、PD0332991の単一投与は、約1週間続いたHSPCの細胞サイクル  
進行を停止させる。

40

これは、化合物（5半減期×27時間の半減期）が消失するために6日かかること、な  
らびに、酵素のCDK4/6機能の阻害に付加的に1.5～2日がかかることを反映してい  
る。

この計算は、通常の骨髓機能が戻るためには合計7+日を要し、その間、新しい血液の生  
成が低下することを示唆する。

これらの観察は、診療室レベルでPD0332991に認められる深刻な顆粒球減少を  
説明することができる。

追実験は、化合物T及びPD0332991で完了され、ヒト、犬、ネズミ、猿及びマ  
ウス肝ミクロソームの代謝安定性（半減期）を比較した。

【0441】

50

図 7 に示すように、肝ミクロソーム中の化合物の安定性を、種を横断して分析れば、化合物 T の決定できる半減期は、PD 0332991 について報告されたそれらと比較して、各種についてより短期である。

さらに、上記及び図 4 中で説明されるように、PD 0332991 はまた、酵素の半減期が長期であるように思われ、これは、ヒト細胞中に、はっきりした細胞サイクル進行の停止の発生によって明示され、化合物が細胞培養株培地から除去された後（すなわち、インビトロウォッシュアウト実験で）でさえ、40 時間以上続いた。

図 4 にさらに示すように、ここに記載される化合物を培養基から除去すれば、増殖が迅速な再開し、これは高い酵素オフ速度と一致する。

図 2、5 C 及び 6 に示すように、酵素のオフ速度のこれらの差は、薬力学的 (PD) 効果の著しい差につながる。

示されるように、PD 0332991 の単一経口薬ドーズは、ネズミ骨髄中の造血幹細胞及び前駆細胞 (HSPC) の 36 + 時間成長停止を生じさせ、これは、マウスにおける PD 0332991 の 6 時間の PK 半減期で説明したものよりも長い。

対照的に、化合物 T の効果は非常に短期であり、細胞サイクルへの迅速なリエントリーを与え、HSPC 増殖の鋭いインヴィヴォコントロールを提供する。

#### 【0442】

##### 実施例 159

CDK 4/6 阻害物質の有効性、HER 2 による胸腫瘍中の化合物 T

MMTV プロモータによって誘導される c-neu (ヒト HER 2 のマウスオースログ) を発現する乳癌 (Rb ポジティブ) の HER 2 誘導モデル (Muller WJ, Sinne, Pattengale PK, Wallace R, Leder P. Single-step induction of mammary adenocarcinoma in transgenic mice bearing the activated c-neu oncogene. Cell 1988, 54: 105-15) が、下記の例で用いられた。

#### 【0443】

このモデルが選択された理由は、マウスに対する以前の研究 (Yu Q, Geng Y, Sicinski P. Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation. Nature 2001, 411: 1017-21, Landis MW, Pawlyk BS, Li T, Sicinski P, Hinds PW. Cyclin D1-dependent kinase activity in murine development and mammary tumorigenesis. Cancer Cell 2006, 9: 13-22, Reddy HK, Mettus RV, Rane SG, Grana X, Litvin J, Reddy EP. Cyclin-dependent kinase 4 expression is essential for neu-induced breast tumorigenesis. Cancer Res 2005, 65: 10174-8, Yu Q, Sicinska E, Geng Y, Ahnstrom M, Zagodz A, Kong Y, et al. Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. Cancer Cell 2006, 9: 23-32.) 及びヒト HER 2-ポジティブ乳癌に対する以前の研究 (An HX, Beckmann MW, Reifemberger G, Bender HG, Niederacher D. Gene amplification and overexpression of CDK4 in sporadic breast carcinomas is associated with high tumor cell proliferation. AM J Pathol 1999, 154: 113-8, Samady L, Dennis J, Budhram-Mahadeo V, Latchman DS. Activation of CDK4 gene expression in human breast cancer cells by the Brn-3b POU fam

10

20

30

40

50

ily transcription factor. Cancer Biol Ther 2004、3: 317-23、Takano Y, Takenaka H, Kato Y, Masuda M, Mikami T, Saegusa M, et al. Cyclin D1 overexpression in invasive breast cancers: correlation with cyclin-dependent kinase 4 and oestrogen receptor overexpression, and lack of correlation with mitotic activity. J Cancer Res Clin Oncol 1999、125: 505-12)において、これらの腫瘍が、その進行及び維持のためにはCDK4/6及びCCND1を必要とすることが示唆されているからである。

10

#### 【0444】

MMTV-neuマウスを発生させ、ポスト授乳の観察を行い、約25週の中間の潜伏期で腫瘍が観測された。

腫瘍が容易にできる継代評価を許した標準サイズ(50-60のmm<sup>3</sup>)に着いたとき、マウスは治療研究の中に登録された。

腫瘍保持マウスは、それらの食事に加えられる化合物Tで、連続的に処理された(100mg/kg/d又は150mg/kg/d)。

MMTV-c-neu(コントロール、n=9;化合物T 100mg/kg、n=7;化合物T 150mg/kg(n=6))マウスは、触感によって腫瘍発生を評価するために、毎週検討された。

20

腫瘍体積は、次の式で計算した。

体積=[(幅)<sup>2</sup>×長さ]/2。

腫瘍保持マウスは、所定の罹患率、腫瘍潰瘍又は直径1.5cm以上の腫瘍サイズとなった指示時間に安楽死させた。

図8及び9に示すように、化合物Tによる連続治療(100mg/kg/d又は150mg/kg/d)により、28日の治療過程の間、腫瘍体積に際立った減少が現れた。

いくつかの腫瘍では、完全な腫瘍後退を示し、治療の28日の過程の間、化合物tへの耐性が見られなかった。

このHER2誘導マウスモデルは増殖のためのCDK4/6活性に『中毒になって』おり、化合物TはCDK4/6依存的(Rbポジティブ腫瘍)に有効な薬剤であることが、これらのデータから示された。

30

#### 【0445】

##### 実施例160

HER2誘導胸腫瘍におけるCDK4/6阻害物質(化合物T、化合物GG及び化合物U)の有効性

化合物T、化合物GG及び化合物Uの臨床前キャラクタリゼーションによれば、それらは、CDK4及びCDK6を、IC<sub>50</sub>でそれぞれ0.7~1.0nM及び5~6nMに抑制することが示された。

機能性Rbタンパク質による腫瘍細胞においては、これらの化合物は、G1期停止中に得られたRbリン酸化を強力に抑制する。

40

CDK4/6阻害物質化合物T、化合物GG及び化合物Uのインヴィヴォ有効性が、管腔乳癌の遺伝子的加工マウスモデルに対して試験された。

腫瘍は、ノギス測定を使用して毎週順次評価された。

腫瘍が40~64mm<sup>3</sup>に到達すれば、治療的介入が開始された。

腫瘍体積は、式((幅)<sup>2</sup>×長さ)/2を用いて計算された。

3つの化合物全ては、医薬用食餌(100mg/kg/d)を介して経口で投与された。医薬用食餌は28日間連続で投与され、その後停止された。

RECIST基準が、客観的奏効率を評価するために用いられた。

客観的奏効率(ORR)は、腫瘍体積のパーセンテージ変化に基づき、以下のカテゴリーを使用して分類された。

50

CR (完全な応答) = 100 % の応答;  
 PR (一部分の応答) = 少なくとも 30 % の低下;  
 SD (安定した疾病) = 変化無し (PR でない及び PD でない);  
 PD (進行性の疾病) = 20 % の上昇。

#### 【0446】

図10に示すように、目的の応答が、化合物T、化合物GG及び化合物Uで処理されたマウスに示された。

治療グループは、適切に認容され、毒性の臨床徴候が無く、体重損失が無く、毒性に関係した死が無かった。

線型回帰t検定を用いて、経時的な腫瘍体積成長の統計的有意差が決定された。

10

3つの一団全ては、未処置の一団と比較して統計的に有意だった。化合物T、 $p = 0.0001$ ; 化合物GG、 $p = 0.0001$ ; 化合物U、 $p = 0.0001$ 。

図10で示すように、各目的のカテゴリ中の動物の数が決定された。

化合物Tは、100%の客観的奏効率 ( $n=7$ ) を有することが見出され、化合物GGは、85%の客観的奏効率 ( $n=7$ ) を有することが見出され、化合物Uは、100%の客観的奏効率 ( $n=8$ ) を有することが見出された。

図11には、化合物T、化合物GG及び化合物Uで処理されるMMTV-Neuマウスからの腫瘍体積が示され、腫瘍体積は7日間毎日計測された。

図12には、最高の応答 (14日又はそれ以後) のデータが、個々の腫瘍ごとに示される。

20

これらを纏めれば、化合物T (100 mg/kg) (化合物GG) (100 mg/kg) 又は化合物U (100 mg/kg) を用いた連続治療を行えば、28日間の治療過程の間、腫瘍体積に際立った減少が見られたということ、これらのデータが示している。

#### 【0447】

##### 実施例161

CDK4/6依存性細胞における化合物Tによる細胞サイクル進行の停止

完全なG1期停止を誘発するCDK4/6阻害剤の能力を試験するため、2つのCDK4/6依存性細胞系統 (tHS68及びWM2664; Rb-ポジティブ) 及び1つのCDK4/6-非依存性細胞系統 (A2058; Rb-ネガティブ) からなる細胞ベースのスクリーニング方法を用いた。

30

表面被覆の24時間後、用量依存的方法で、各細胞系統を化合物Tで24時間処理した。実験の末尾で、細胞を採取し、固定し、そして、488nmのライトで励起されると強く赤い蛍光を発する (最大発光637nm) プロピジウムヨウ化物 (DNAインターカルータ) で染色した。

サンプルを、Dako Cytofluorometerで実行し、そして、 $> 10,000$  イベントを各サンプルに対して収集した。

TreeStar社によって開発されたFlowJo 2.2ソフトウェアを用いて、データを分析した。

#### 【0448】

図29Aには、化合物Tが強くG1細胞サイクル進行の停止を誘発した結果が示されたが、これは、化合物Tの量を増やして処理した場合に、ほとんど全ての細胞がG0-G1期であることを見出されたからである。

40

図29Aでは、CDK4/6依存性細胞系統において、化合物Tは、強いG1細胞サイクル進行停止を誘発し、tHS68細胞のEC50が80nMであり、これに対応してS期での低下が、示した最も高い濃度でベースラインの28%から6%までの範囲にあったことを、この結果が示している。

化合物T (300nM) による治療に際して、S期個体群に同様の低下があり、CDK4/6依存性細胞系統の両方 (tHS68 (図29Bと29Eを比較) 及びWM2664 (図29Cと29Fを比較)) に、G1停止細胞の増加が見られたが、CDK4/6-非依存性 (A2058; 図29Dと29Gを比較) 細胞系統には見られなかった。

50



C D K 4 / 6 -非依存的細胞系統は、阻害剤の存在下での効果を示さない。

【 0 4 4 9 】

実施例 1 6 2

化合物 T が R B のリン酸化を抑制する

C D K 4 / 6 -サイクリン D 錯体は、D N A 細胞サイクルの G 1 から S 期まで進行のために必須である。

この錯体は、網膜芽細胞腫瘍サプレッサタンパク質 ( R b ) をリン酸化する。

C D K 4 / 6 阻害の R b リン酸化 ( p R b ) への影響を実証するため、化合物 T は、3 つの細胞系統、すなわち 2 つの C D K 4 / 6 依存的 ( t H S 6 8、W M 2 6 6 4 ; R b -ポジティブ ) 及び 1 つの C D K 4 / 6 非依存的 ( A 2 0 5 8 ; R b -ネガティブ )、に曝露された。

10

シーディングの 2 4 時間後、細胞は、4、8、1 6 及び 2 4 時間、3 0 0 n M 終濃度で化合物 T により処理された。

サンプルは溶解され、タンパク質はウェスタンブロット解析によってアッセイされた。R b リン酸化は、C D K 4 / 6 -サイクリン D 錯体、S e r 7 8 0 及び S e r 8 0 7 / 8 1 1 によってターゲットにされる 2 つのサイトで、種特異抗体を用いて計測された。

結果によれば、化合物 T は、1 6 時間のポスト曝露によって R b 依存的細胞系統における R b リン酸化をブロックする一方で、R b -非依存的細胞 ( 図 3 0 ) に対する効果を有していないということが、実証される。

この明細書は、本発明の実施形態に関して記載された。本発明は様々な実施形態に関して記載され、それは付随する実施例により例示される。しかしながら、本発明は、これらとは異なる形態で表されてもよく、ここに記載された実施形態に限定されるように解釈されてはならない。ここに与えられた教示により、当業者は所望された目的のために本発明を変更することができ、この変更は本発明の範囲内であると考えられる。

20

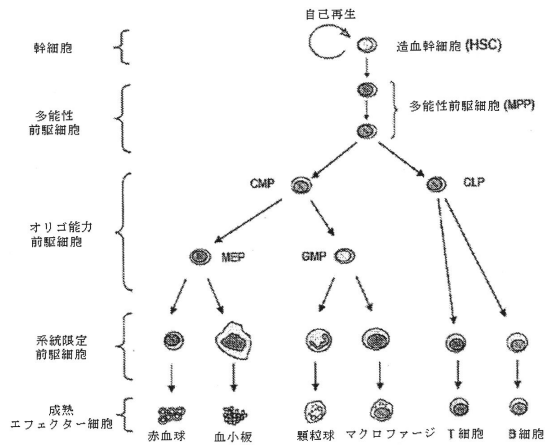
30

40

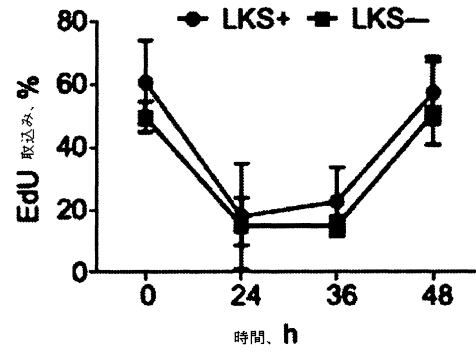
50

【図面】

【図 1】

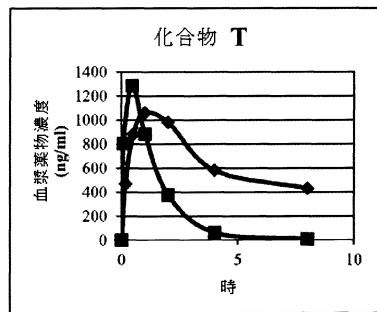


【図 2】

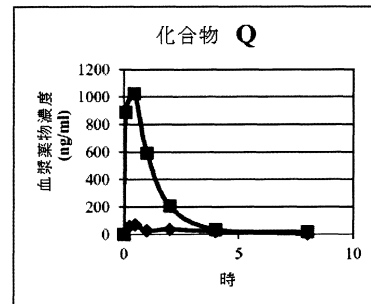


10

【図 3 A】



【図 3 B】



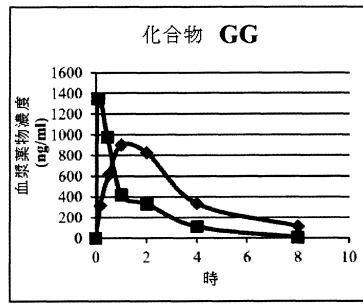
20

30

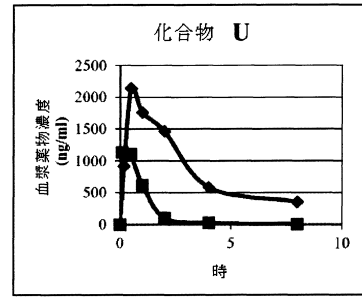
40

50

【図 3 C】

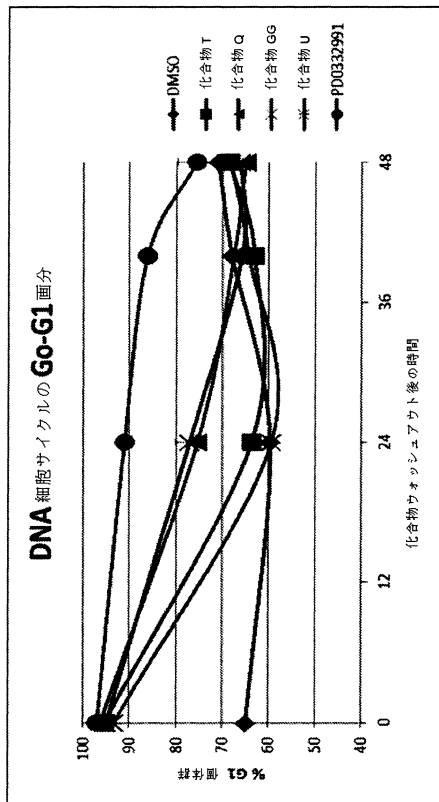


【図 3 D】

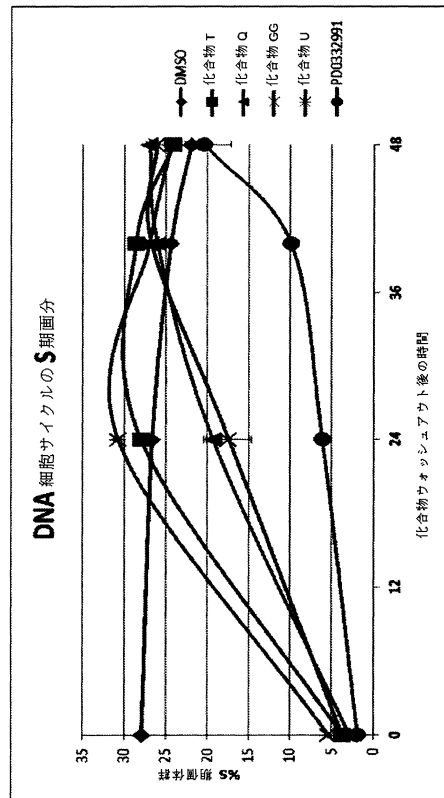


10

【図 4 A】



【図 4 B】



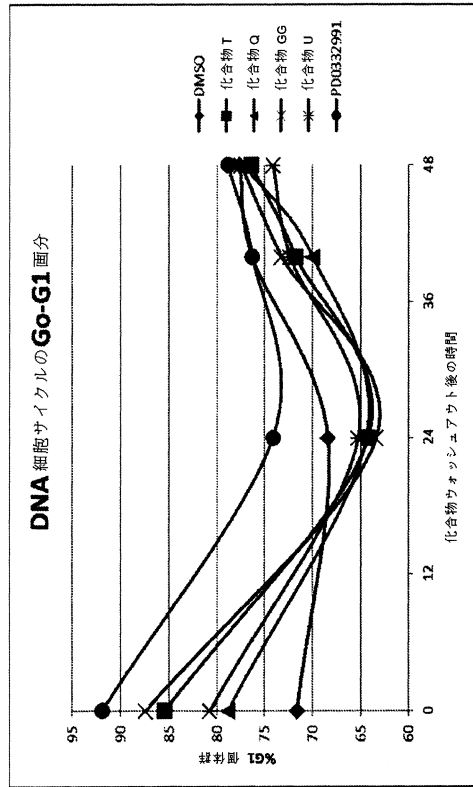
20

30

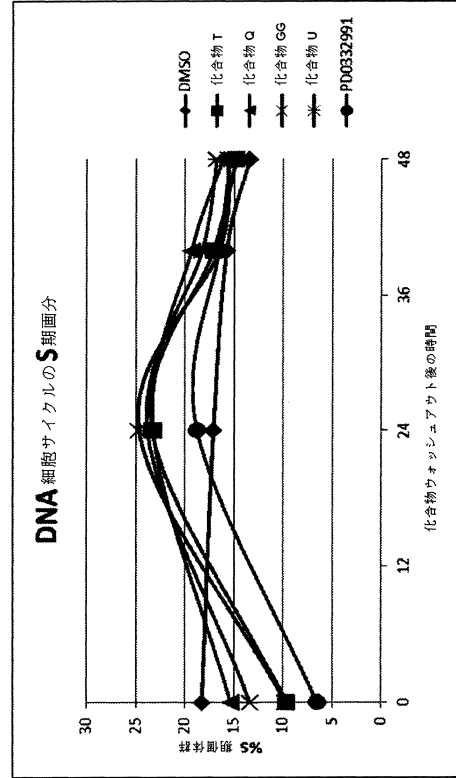
40

50

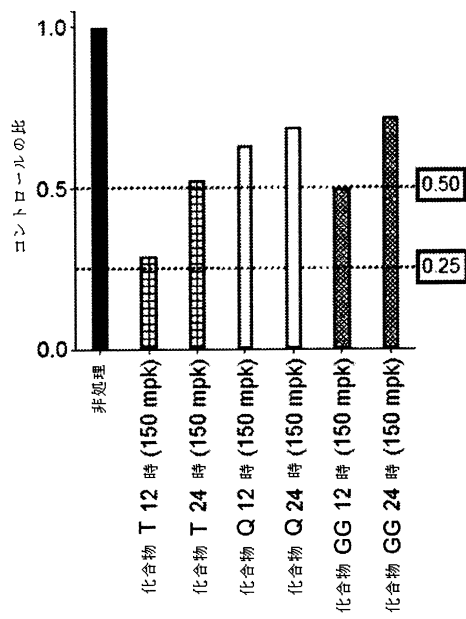
【図 4 C】



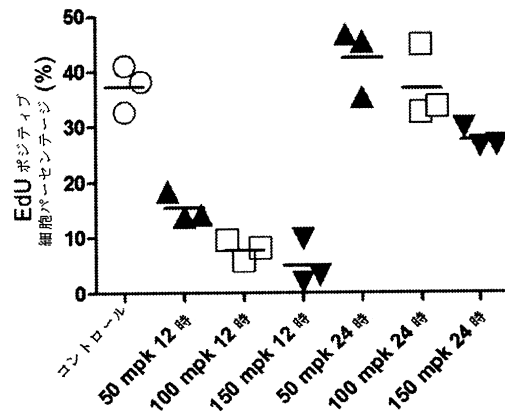
【図 4 D】



【図 5 A】



【図 5 B】



10

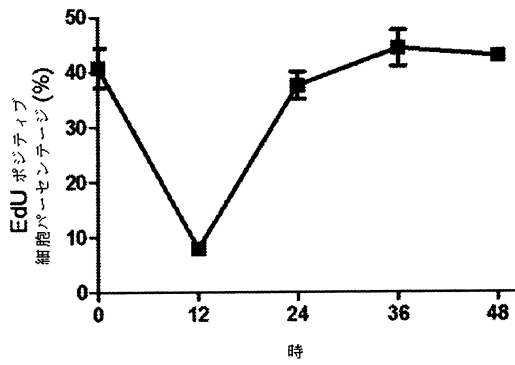
20

30

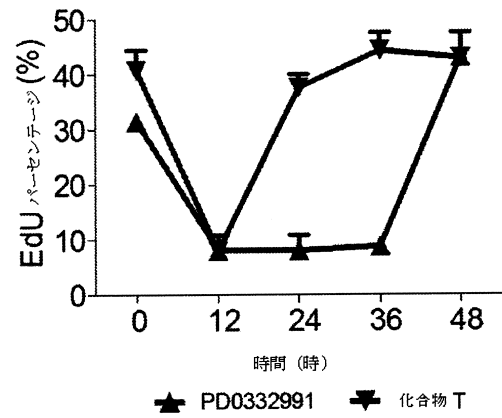
40

50

【図 5 C】



【図 6】

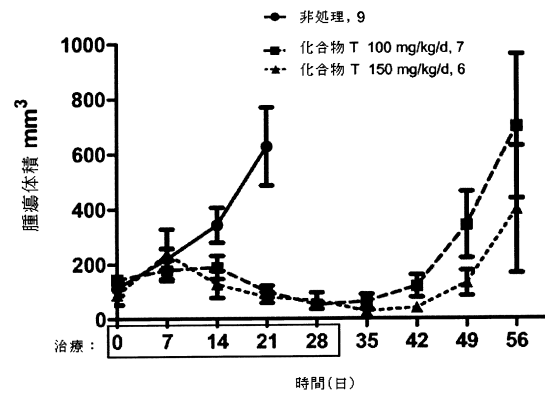


10

【図 7】

試験化合物	種	半減期 (分)
化合物 T	ヒト	>60 (66)
	サル	30
	イヌ	5
	ラット	>60 (73)
	ネズミ	28
PD0332991	ヒト	>60
	サル	>60
	イヌ	>60
	ラット	>60
	ネズミ	>60

【図 8】



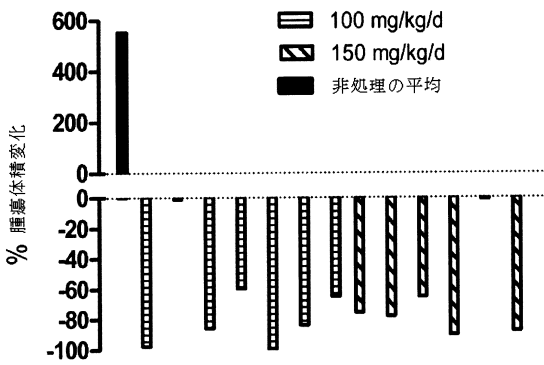
20

30

40

50

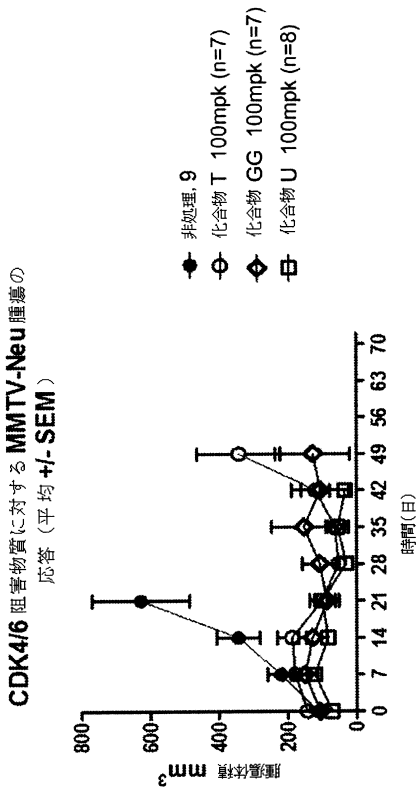
【図 9】



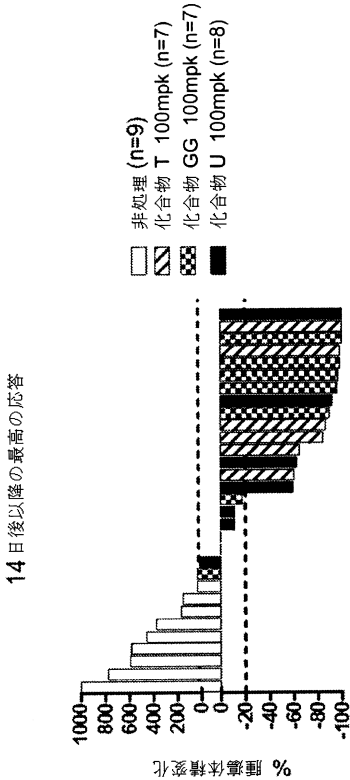
【図 10】

	完全な応答	部分的な応答	安定した病状	進行する病状	ORR % (CR+PR+SD/PD)	平均腫瘍 体積変化 %
非処理	0	0	0	9	0 (0/9)	500
化合物 T	1	5	1	0	100 (7/0)	-70
化合物 GG	1	4	1	1	85 (6/1)	-67
化合物 U	1	2	5	0	100 (8/0)	-40

【図 11】



【図 12】



10

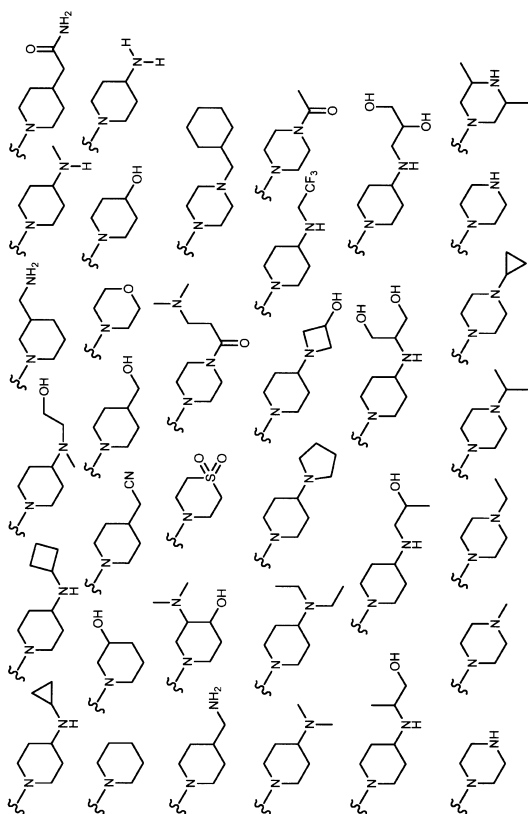
20

30

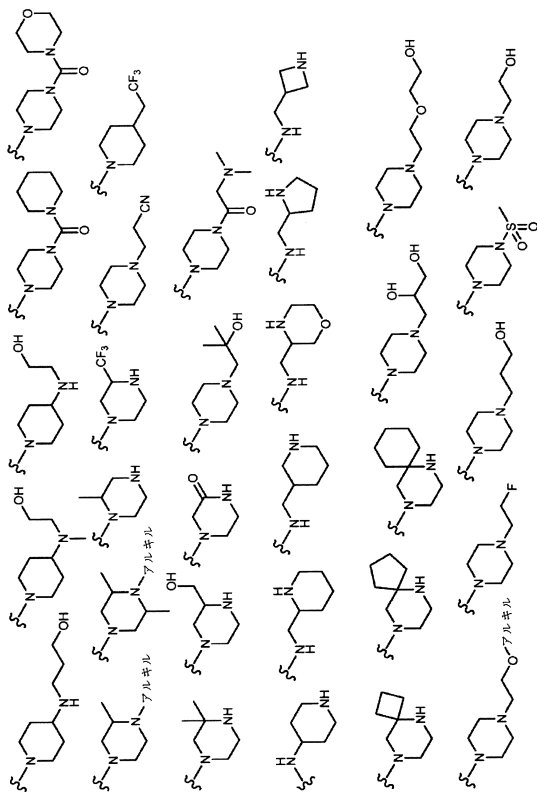
40

50

【図 13】



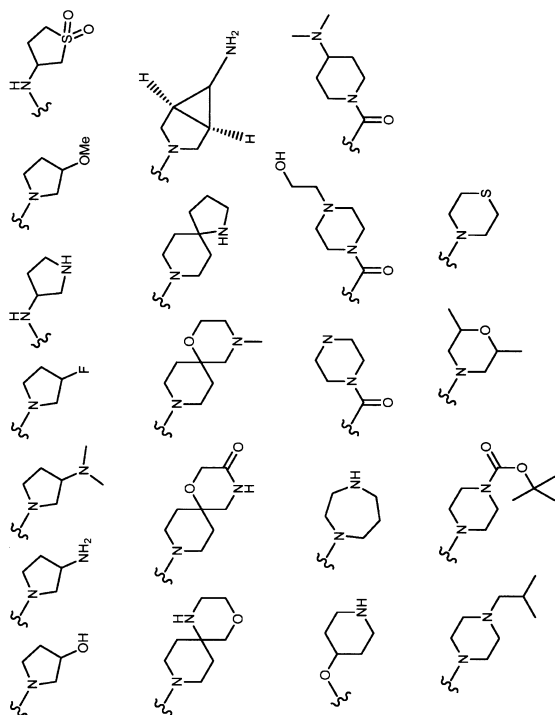
【図 14】



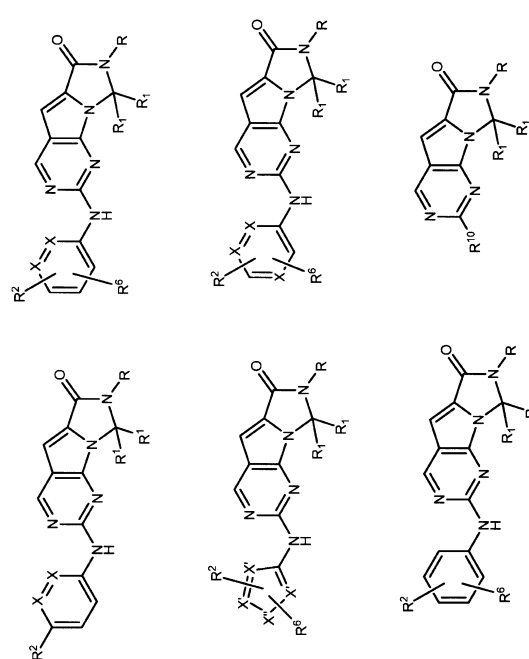
10

20

【図 15】



【図 16 A】

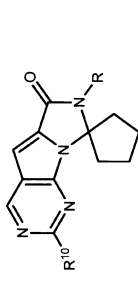
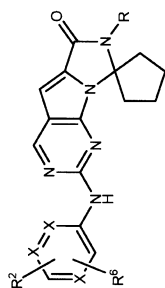
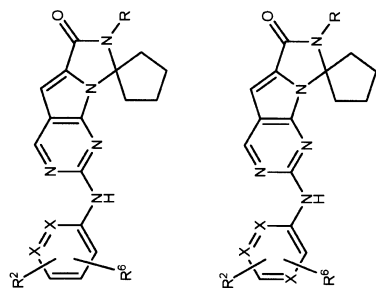


30

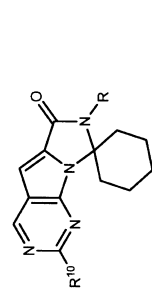
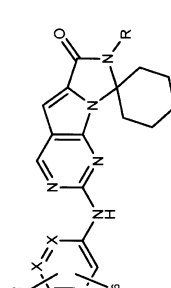
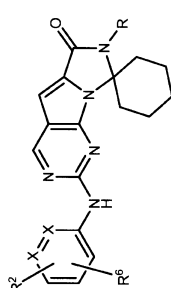
40

50

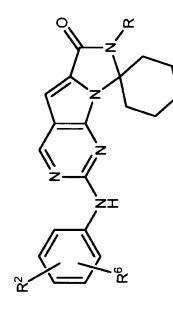
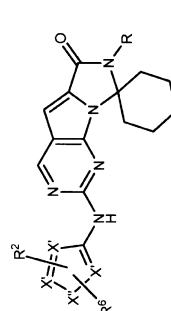
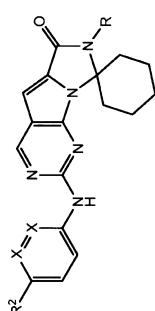
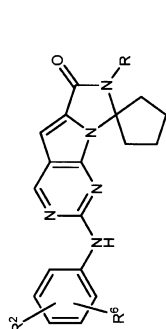
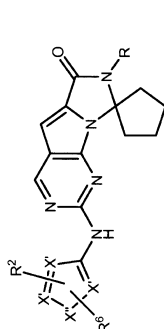
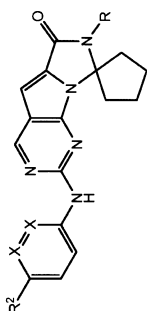
【図 16 B】



【図 16 C】

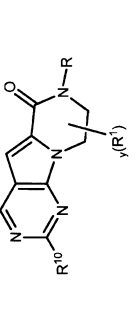
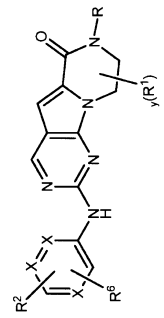
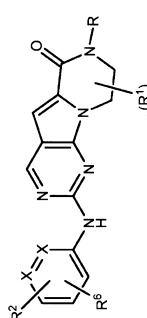


10

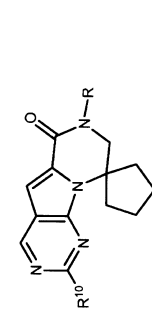
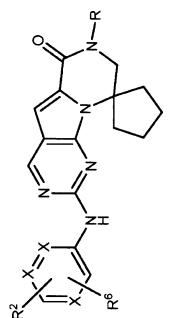
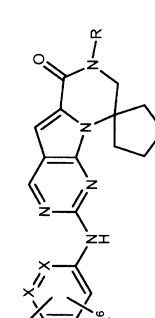


20

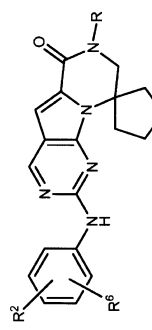
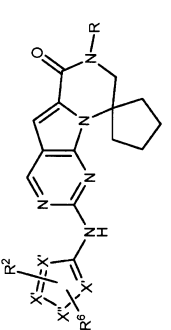
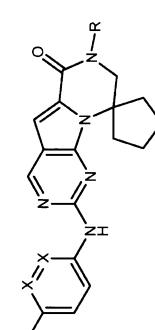
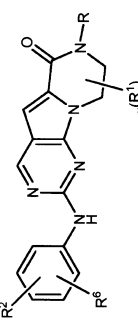
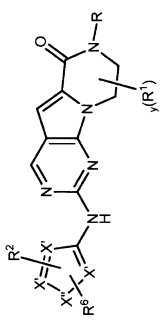
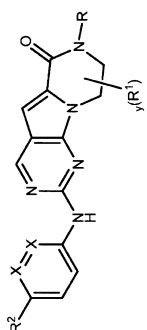
【図 17 A】



【図 17 B】



30

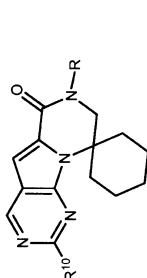
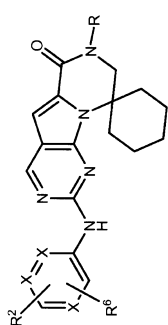
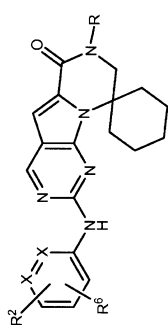


40

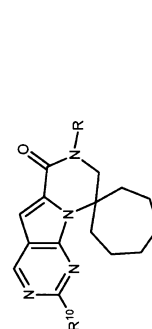
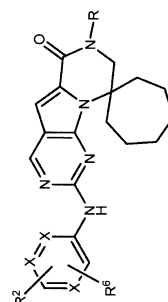
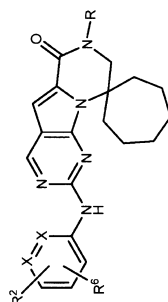
50



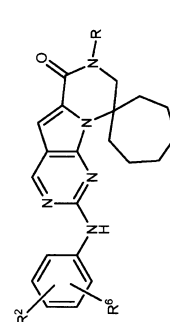
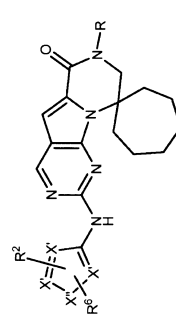
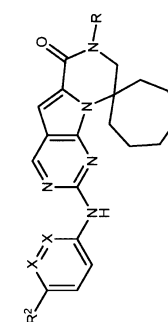
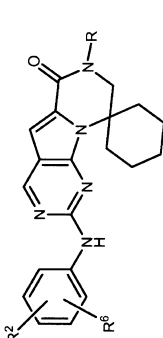
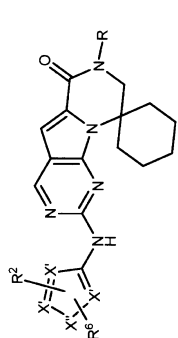
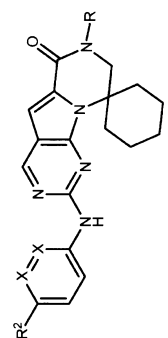
【図 17 C】



【図 17 D】

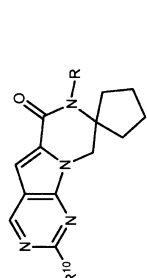
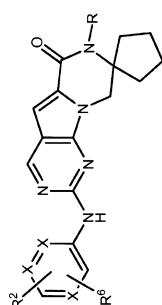
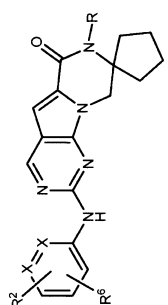


10

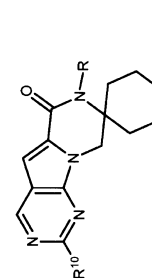
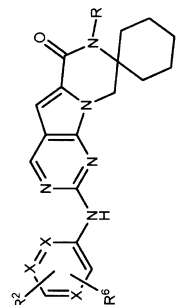
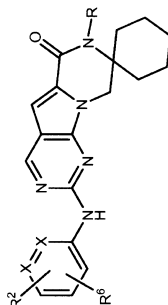


20

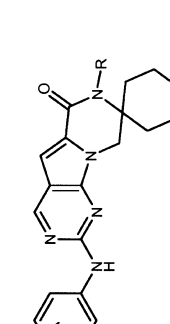
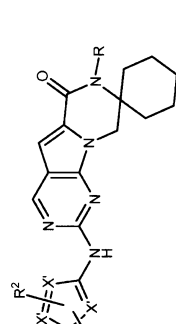
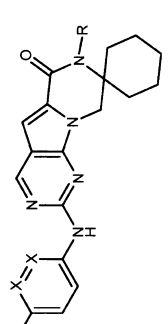
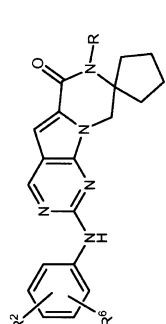
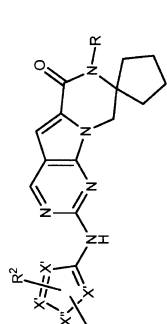
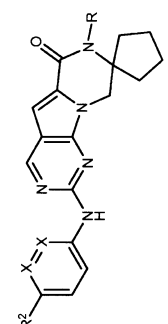
【図 18 A】



【図 18 B】



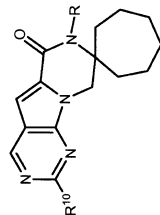
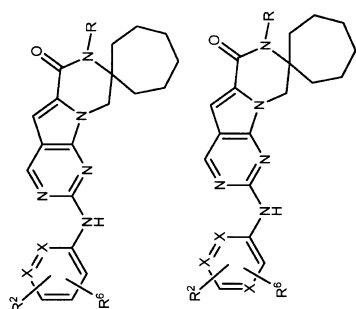
30



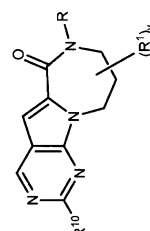
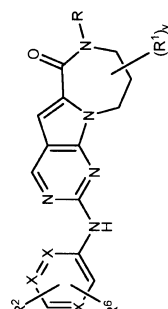
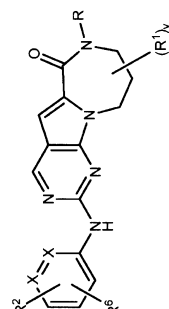
40

50

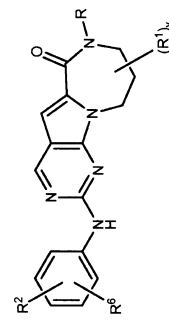
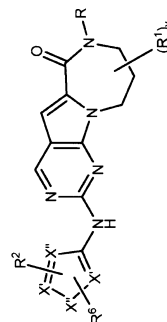
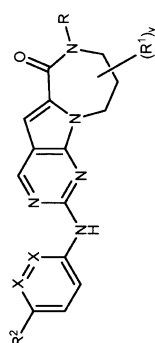
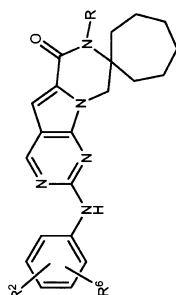
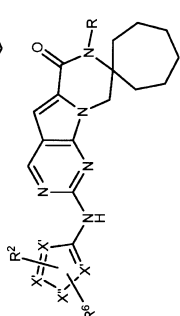
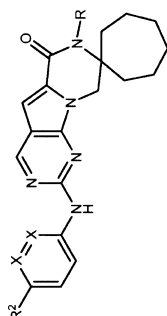
【図 18 C】



【図 19 A】

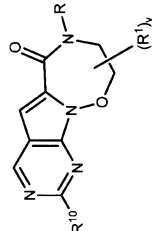
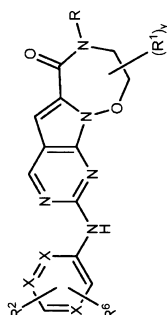
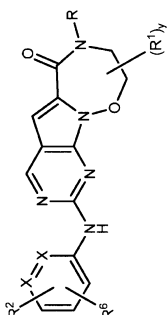


10

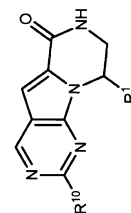
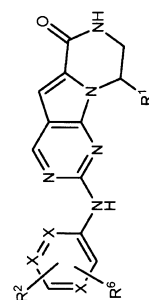
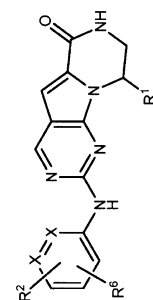


20

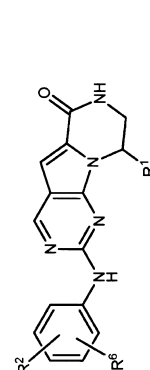
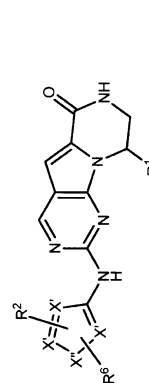
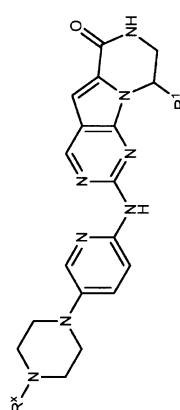
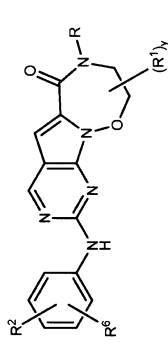
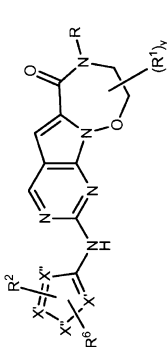
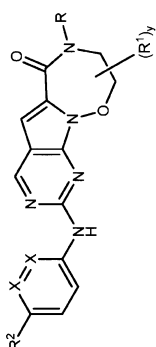
【図 19 B】



【図 20 A】



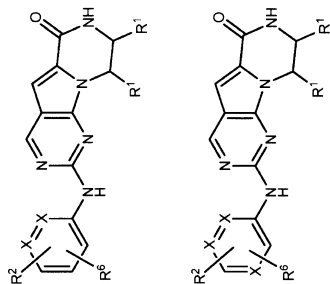
30



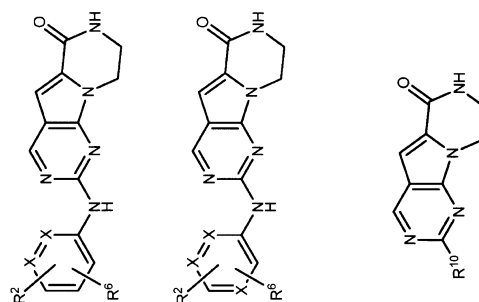
40

50

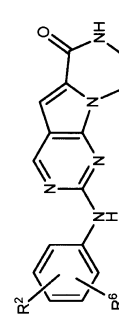
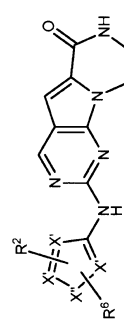
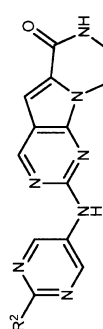
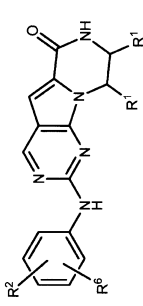
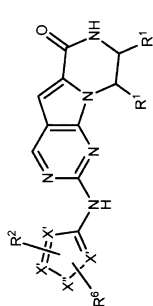
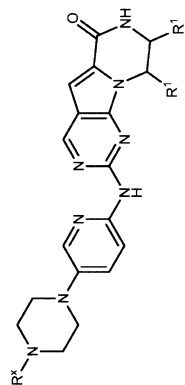
【図 20 B】



【図 20 C】

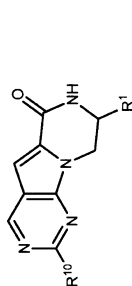
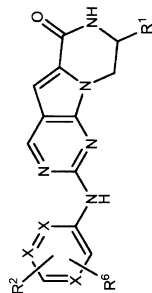
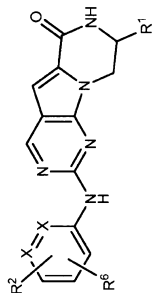


10

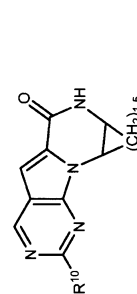
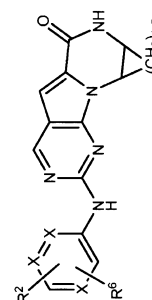
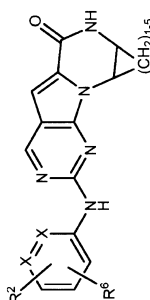


20

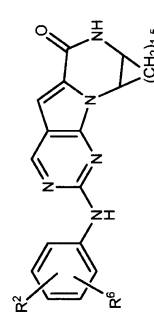
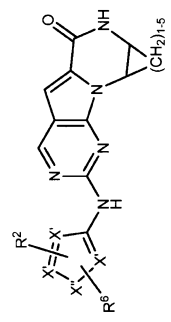
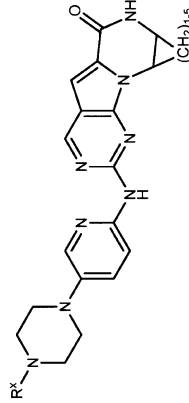
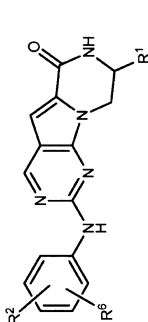
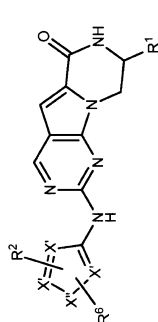
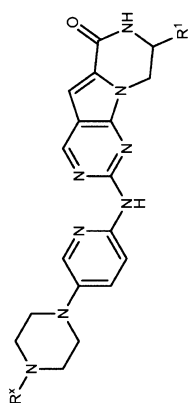
【図 20 D】



【図 20 E】



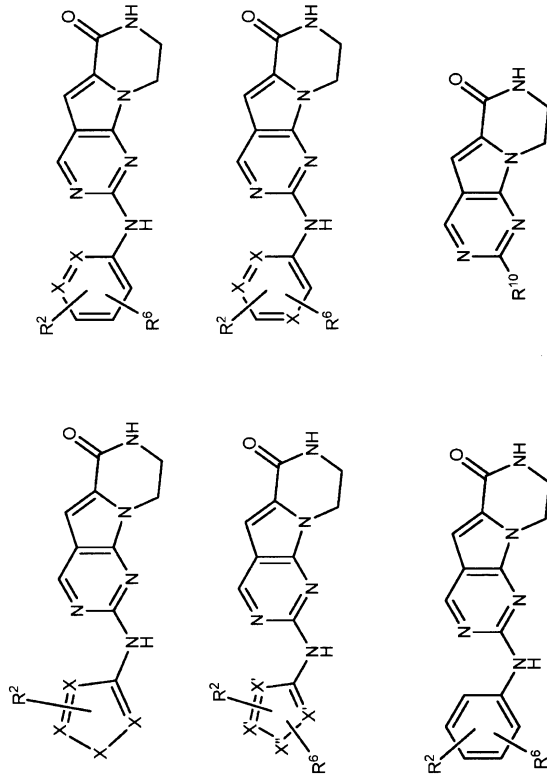
30



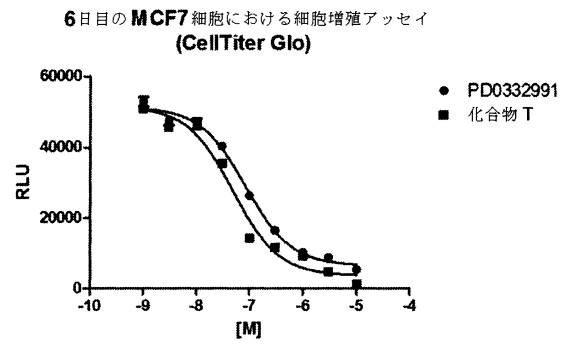
40

50

【図 20 F】



【図 21】

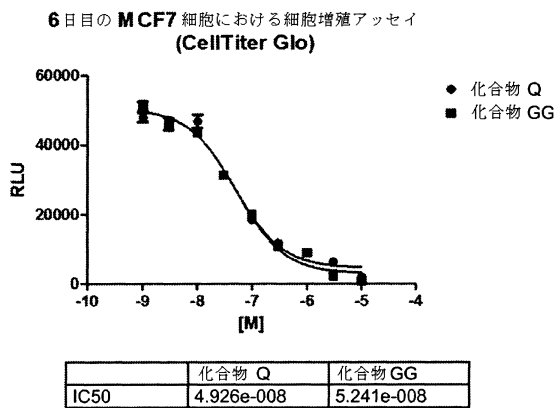


10

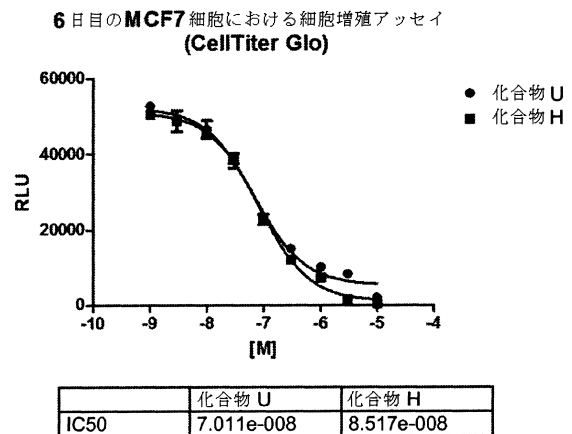
	PD0332991	化合物 T
IC50	8.441e-008	4.906e-008

20

【図 22】



【図 23】

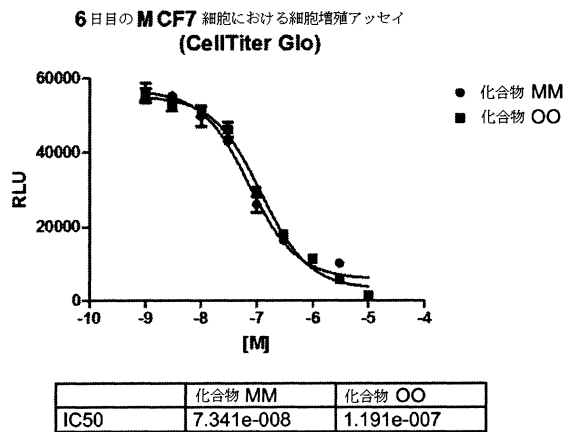


30

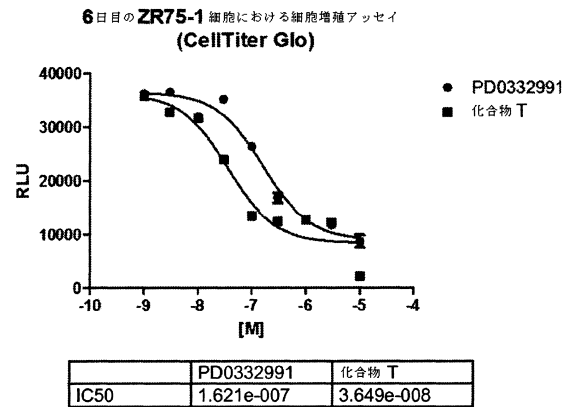
40

50

【 図 2 4 】

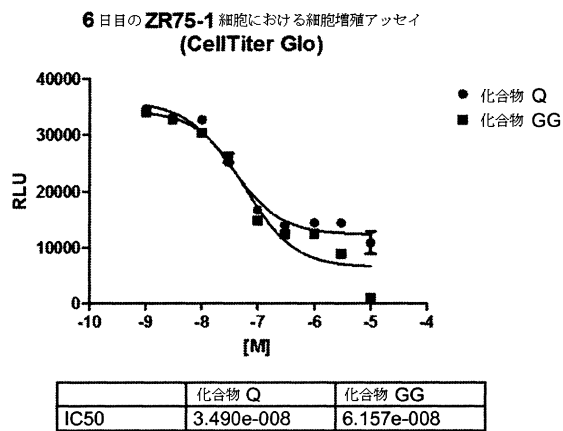


【 図 2 5 】

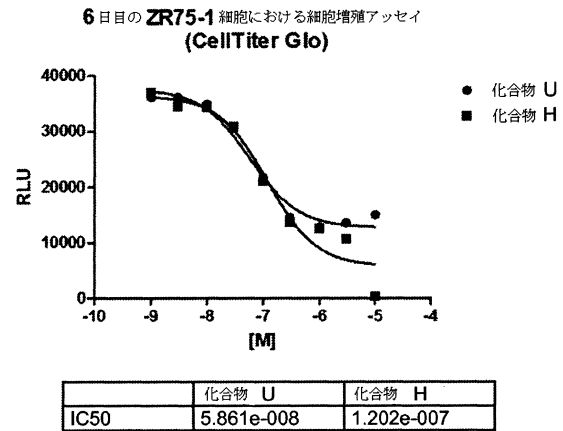


10

【 図 2 6 】



【 図 2 7 】



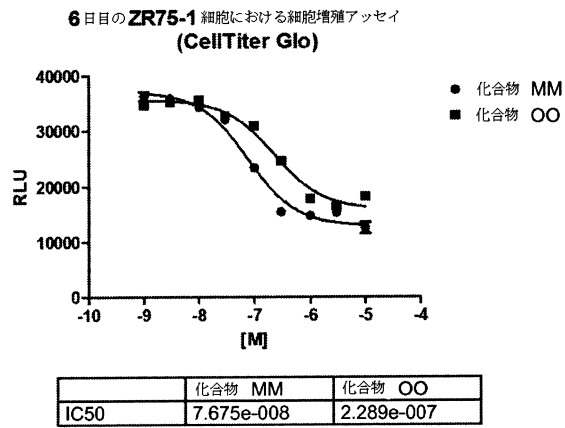
20

30

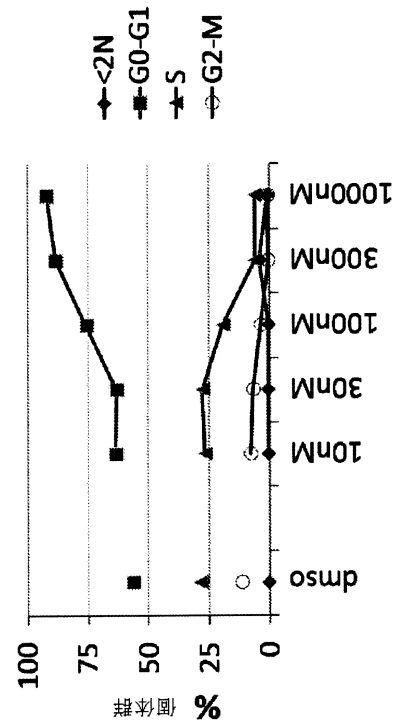
40

50

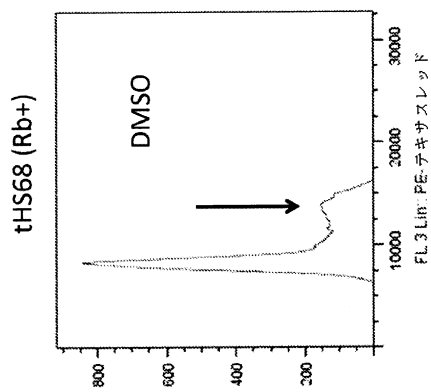
【 図 2 8 】



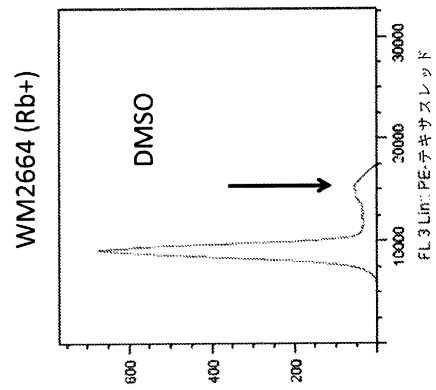
【 図 2 9 A 】



【 図 2 9 B 】



【 図 2 9 C 】



10

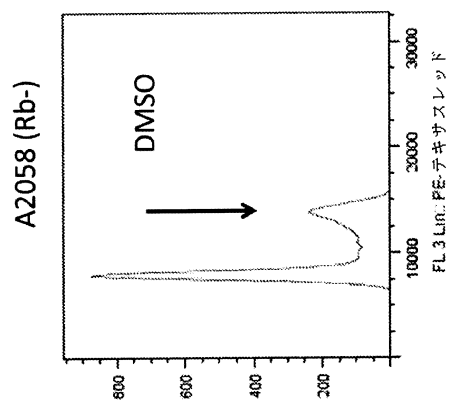
20

30

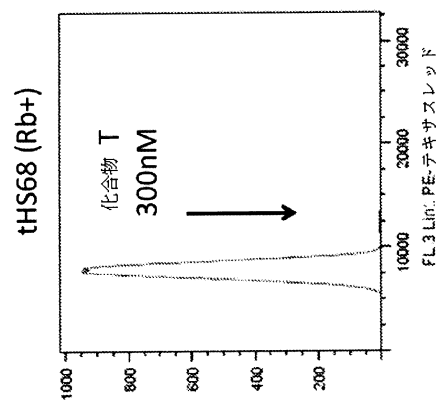
40

50

【図 29 D】

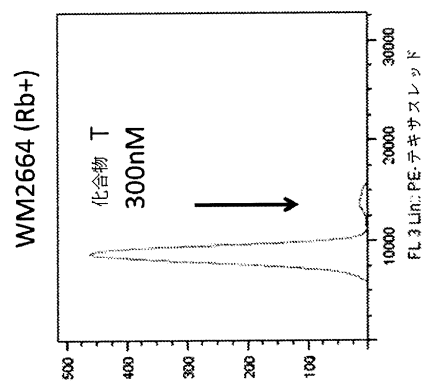


【図 29 E】

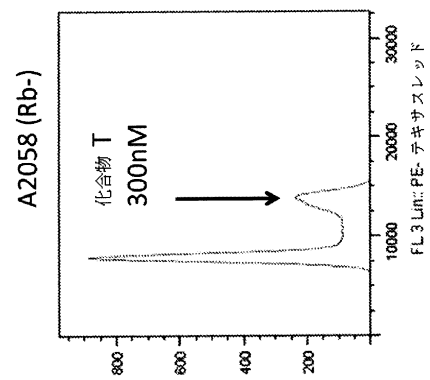


10

【図 29 F】



【図 29 G】



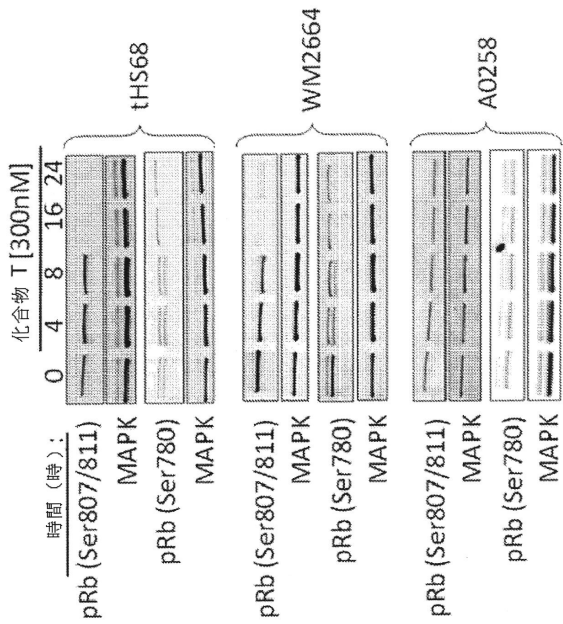
20

30

40

50

【 図 3 0 】



10

20

30

40

50



## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 61/861,374

(32)優先日 平成25年8月1日(2013.8.1)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 61/949,786

(32)優先日 平成26年3月7日(2014.3.7)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100172557

弁理士 鈴木 啓靖

(72)発明者 ジェイ、コーブランド、ストラム

アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ティーダブリュ、アレクサンダー、ドライブ、79、ナンバー105、ケアオブ、ジー1、セラピューティクス、インコーポレイテッド

(72)発明者 ジョン、エマーソン、ピージ

アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ティーダブリュ、アレクサンダー、ドライブ、79、ナンバー105、ケアオブ、ジー1、セラピューティクス、インコーポレイテッド

(72)発明者 パトリック、ジョセフ、ロバーツ

アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ティーダブリュ、アレクサンダー、ドライブ、79、ナンバー105、ケアオブ、ジー1、セラピューティクス、インコーポレイテッド

(72)発明者 フランシス、ハビエル、タバレス

アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ティーダブリュ、アレクサンダー、ドライブ、79、ナンバー105、ケアオブ、ジー1、セラピューティクス、インコーポレイテッド

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 特許第6337083(JP, B2)

特許第6738933(JP, B2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00 - 31/80

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/00 - 47/69

A 6 1 P 43/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 1/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)